

LE DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE DE L'ISO-IMMUNISATION ANTI-RHÉSUS CHEZ LA FEMME ENCEINTE

(Travail du Centre Départemental de Transfusion Sanguine
et de Recherches Hématologiques de Chalon-sur-Saône)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 9 JANVIER 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

MELIN Jean

Né le 13 Mai 1932 à SAINT-LOUP-SUR-SEMOUSE (Hte-Saône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1964

LE DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE
DE L'ISO-IMMUNISATION ANTI-RHÉSUS
CHEZ LA FEMME ENCEINTE

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires :

MM. J. LÉPINE
H. HERMANN

Membre de l'Institut.
Correspondant de l'Institut.

Doyen :

J.F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et Toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et Action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phthisiologie
CREYSSEL J.	Clinique traumatologique des membres
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD P.	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD M.	Thérapeutique
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses
GONIN	Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de Chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique Stomatologique
MARION J.	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT L.	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD P.	Clinique de Chirurgie cardiaque
X...	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge
X...	Biologie médicale et pharmacodynamie

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE A.	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie pharmaceutique
SARROUY	Clinique de Pédiatrie
LACROIX	Climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
CIER A.	Pharmacie chimique et Pharmacologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS TITULAIRES

MM. CREYSSEL R.	Chimie biologique	MM. TOMMASI	Anatomie pathologique
THIVOLET	Hygiène	BUFFARD	Electro-radiologie
GARIN	Parasitologie	LEJEUNE	Méd. gén. et thérapeutique
PINET	Electro-radiologie	De MOURGUES P.	Stomatologie
ODDOUX	Botanique et cryptogamie	NAUSSAC	Maladies infectieuses
De SOLLIERS	Chimie analytique	REBOUILLAT	Chirurgie générale
TOLOT	Médecine du Travail	ROMAGNY	Pédiatrie
DESPIERRES	Médecine générale	DELAHAYE J.	Médecine générale
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie	DELEUZE R.	Anesthésiologie
DESCOTES	Chirurgie générale	GIRAUD M.	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique.
JOUVET	Pathologie expérimentale		
PEYRIN	Physique biologique	MICHEL	Anesthésiologie

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

MM. DUROUX	Anatomie	MM. MALLEIN	Chimie analytique
BRETTE	Thérapeutique	RIFFAT	Hygiène
BOUCHET	Anatomie	FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
FAVRE-GILLY	Hématologie		
GIROD	Histologie et embryologie	FLANDROIS	Physiologie
GRAS	Chimie biologique	VIALIER-RAYNARD	Bactériologie

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. BURTHIAULT	Obstétrique	MM. ALLEGRE	Neuro-chirurgie
R. FRANÇOIS	Pédiatrie et Puériculture	CHASSARD	Electro-radiologie
GIGNOUX	Oto-rhino-laryngologie	FAYSSÉ	Orthopédie
GUILLEMIN	Chirurgie générale	GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
JAUBERT de BEAUJEU	Chirurgie générale	GARDE	Médecine générale
MARION P.	Chirurgie générale	HUGONNIER	Ophthalmologie
PLAUCHU	Médecine générale	KALB	Pneumo-phthisiologie
PONT	Médecine générale	LARBRE	Médecine générale
SAUTOT	Chirurgie générale	MARET	Chirurgie générale
TRAEGER	Médecine générale	MORNEX	Médecine générale
VIGNON	Médecine générale	NORMAND	Médecine générale
BONAMOUR	Ophthalmologie	PERRIN A.	Médecine générale
COLIN	Médecine Légale	BETHENOD	Pédiatrie et puériculture
COLOMB	Dermatologie	DUMAS	Stomatologie
De MOURGUES G.	Chirurgie générale	FRIES	Médecine générale
DEVIC	Médecine générale	GARMIER	Obstétrique
DUMONT M.	Obstétrique	LAMBERT	Médecine générale
DURAND	Urologie	MICHOULIER	Chirurgie générale
FRANCILLON	Chirurgie Générale	NOEL	Médecine générale
SAUBIER	Chirurgie générale	ROBERT	Médecine générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie	SCHNEPP	Orthopédie

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. CROIZAT, Président ; REVOL, MAGNIN, LARBRE, Assesseurs

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553204_0069

LE DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE DE L'ISO-IMMUNISATION ANTI-RHÉSUS CHEZ LA FEMME ENCEINTE

(Travail du Centre Départemental de Transfusion Sanguine
et de Recherches Hématologiques de Chalon-sur-Saône)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 9 JANVIER 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

MELIN Jean

Né le 13 Mai 1932 à SAINT-LOUP-SUR-SEMOUSE (Hte-Saône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1964

A MON PÈRE

A MA MÈRE

En témoignage de ma profonde affection.

A MA FEMME

Qui s'est toujours montrée une compagne
précieuse et compréhensive au cours de mes
études.

A MES ENFANTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur CROIZAT

Professeur de Clinique Médicale
Membre correspondant de l'Académie de Médecine

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse ; qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur REVOL

Directeur du Centre de Transfusion sanguine
et de dessication de Lyon

Nous sommes profondément heureux et honoré
de le compter parmi nos juges et nous l'assurons
de notre respect.

Monsieur le Professeur Agrégé MAGNIN

Accoucheur des Hôpitaux

Il a bien voulu accepter d'être notre juge,
qu'il trouve ici l'expression de nos vifs remercie-
ments.

Monsieur le Professeur Agrégé LARBRE

Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions d'avoir bien voulu juger
cette thèse.

A Monsieur le Docteur P. GUIGNON

Directeur du Centre Départemental de Transfusion Sanguine
de Chalon-sur-Saône

Nous lui devons beaucoup. Il nous a fourni le sujet de cette thèse et a contribué pour une large part à son élaboration en mettant à notre disposition son temps et son expérience d'un problème qu'il connaît bien.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur A. PEYLABOUD

Médecin du Centre Départemental de Transfusion Sanguine
de Chalon-sur-Saône

Son aide nous a été précieuse et lui vaut notre reconnaissance.

Aux Membres du Conseil d'Administration
de l'Association de Saône-et-Loire
pour la Transfusion sanguine

Nos sentiments reconnaissants.

A Monsieur le Docteur A. JOUVENCEAUX
Directeur adjoint du Centre de Transfusion Sanguine de Lyon

C'est grâce à son amabilité et sur ses conseils
que nous avons entrepris nos statistiques lyonnaises,
sa compétence hématologique a su nous ouvrir des horizons
sur le problème du facteur Rhésus.

A Messieurs les Docteurs

BOUCOMONT P.

Médecin chef de la Maternité départementale de Mâcon

NOEL G.

Gynécologue accoucheur du Centre Hospitalier de Chalon-sur-Saône

PONNELLE

Chef du service des consultations P.M.I. d'Autun

Leurs observations nous ont permis de dresser
nos statistiques ; nous rendons hommage à leur
aimable compréhension et nous les remercions
vivement.

A nos Maîtres du Centre Hospitalier
de Chalon-sur-Saône

En hommage à leur enseignement.

Monsieur le Docteur P. ISAL
Monsieur le Docteur R. BLANC
Monsieur le Docteur G. PERRIN
Monsieur le Docteur J. QUENTIN
Monsieur le Docteur A. SIMERAY
Monsieur le Docteur G. NOEL
Monsieur le Docteur R. VERCIER
Monsieur le Docteur R. VIELLARD
Monsieur le Docteur P. EUVRARD
Monsieur le Docteur G. BRIAND
Monsieur le Docteur M. FLATTOT
Monsieur le Docteur M. COPREAUX
Monsieur le Docteur G. De GEVIGNEY
Monsieur le Docteur J. NOVARINA
Monsieur le Docteur B. TREMEAU
Monsieur le Docteur C. GABRIELLE
Monsieur le Docteur CHAMOUTON
Monsieur le Docteur Y. DALBIGNAT
Monsieur le Docteur A. VIELLARD
Monsieur le Docteur M. DELATTRE
Monsieur le Docteur J. ARDISSON
Monsieur le Docteur P. PONCHON

A mes Camarades d'Internat

LE DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE DE L'ISO-IMMUNISATION ANTI-RHÉSUS CHEZ LA FEMME ENCEINTE

(Travail du C.T.S. de Chalon-sur-Saône)

Bien que de connaissance relativement récente, l'incompatibilité Rh foëto-maternelle est devenue un important chapitre de la Pathologie. Les problèmes qu'elle soulève sont d'ordre multiple et les développements qu'elle a entraînés sont loin d'être fixés.

Devant une question aussi vaste et qui a déjà suscité une imposante littérature, l'objectif de notre travail sera strictement limité à un aspect du problème : celui du **Dépistage systématique chez la femme enceinte de la Maladie hémolytique du nouveau-né due au facteur Rh.**

Les étapes de notre travail sont les suivantes :

1°) Nous relatons une expérience de dépistage systématique (excluant tout dépistage orienté ou motivé), dans le cadre des Consultations de P.M.I., effectuée au Laboratoire d'Hématologie du Centre de Transfusion de Chalon-sur-Saône.

2°) Notre expérience décrite et nos observations une fois rapportées, nous ferons une **étude statistique** comparée avec les Statistiques de la Littérature, en nous efforçant d'établir les critères valables d'une Statistique à partir de recherches systématiques.

Nous avons dans ce but recoupé nos chiffres avec ceux obtenus auprès du C.T.S. de Lyon grâce à l'obligeance du Docteur JOUVENCEAUX qui a bien voulu mettre à notre disposition ses fichiers.

3°) Nous avons ensuite pratiqué une **étude sérologique** du dépistage en essayant de décrire les épreuves de laboratoire qui nous ont paru les plus sûres, les plus fidèles, tant sur le plan du

diagnostic de l'immunisation que celui du pronostic de l'accouchement.

4°) Nous avons enfin envisagé les problèmes que soulève l'extension à grande échelle d'un tel dépistage : faut-il lui conserver son caractère systématique ou le remplacer par d'autres moyens d'investigation qui ne s'appliqueront pas obligatoirement à chaque femme enceinte?

Ce dépistage systématique qui suppose un effort financier considérable entraîne-t-il une rentabilité suffisante?

Nous avons étudié également les différents aspects de l'organisation médico-sociale que suppose un dépistage systématique étendu à l'ensemble de la population.

Nous avons mis l'accent dans ce dernier chapitre sur le rôle éminent que nous paraissent devoir jouer les C.T.S. en raison de leur expérience particulière dans le domaine de l'immuno-hématologie.

Nous avons effectué auprès de tous les Centres de Transfusion Sanguine de France une enquête qui nous a valu de nombreuses et intéressantes réponses.

Nous nous référerons à cette enquête tout au long de notre travail.

Notre reconnaissance va à tous les Médecins de C.T.S. qui ont bien voulu nous répondre, nous donner leur opinion et permettre de réaliser une certaine unité de vue sur cet important problème.

HISTORIQUE

L'année 1940 marque un tournant décisif dans les recherches physio-pathologiques de la maladie hémolytique du nouveau-né.

En effet, avant cette date toutes les hypothèses émises ne présentent plus qu'un intérêt historique.

Par contre, les travaux de LEVINE et STETSON marquent le début d'étapes rapprochées dans la découverte de la maladie hémolytique du nouveau-né.

En 1940, ces auteurs observent un accident transfusionnel chez une femme de groupe 0 venant d'accoucher d'un enfant mort-né macéré, et ayant reçu le sang de son mari, lui-même du groupe 0.

LEVINE et STETSON découvrirent dans le sérum de cette femme une agglutinine contre les hématies de son mari.

La même année, LANDSTEINER et WIENER, étudiant les relations entre les groupes sanguins de l'homme et des singes, découvrirent le facteur Rhésus.

Peu de temps après, WIENER et PETERS montrent que ce nouveau facteur peut être la source d'accidents transfusionnels : une patiente qui avait bien supporté plusieurs transfusions présentait un accident au cours d'une transfusion ultérieure : les groupes A.B.O. étaient compatibles mais non le facteur Rhésus, le receveur était Rh — et le donneur Rh + ; les individus Rh — peuvent donc acquérir progressivement des agglutinines anti Rh s'ils reçoivent du sang Rh + à plusieurs reprises.

Après ces découvertes LEVINE, reprenant l'histoire de l'accident transfusionnel auquel il avait assisté émit l'hypothèse que cette malade était Rh — et possédait des agglutinines anti Rh qu'elle aurait acquises non au cours de transfusions mais lors de grossesses.

Il observa aussi que lors des accidents transfusionnels de femmes enceintes, ces femmes étaient Rh — et leur mari Rh + ; il

put également mettre en évidence dans le sérum de ces femmes des agglutinines anti Rh.

De plus, LEVINE s'aperçut que dans beaucoup de cas les transfusions avaient été pratiquées pour des hémorragies survenues à la suite d'accidents de gestation, et il pensa que l'agglutinine anti Rh de la mère pouvait avoir une part de responsabilité dans les accidents présentés par les fœtus Rh +.

A partir de ces observations princeps, les travaux se sont multipliés partout qui ont fait avancer l'étude de l'incidence du facteur Rh dans la Pathologie néonatale.

En France, cette étude a surtout été l'apanage des Centres de Transfusion, de leurs équipes de Chercheurs et de Sérologistes. L'ouvrage de base concernant le Système Rh reste la Monographie de P. CAZAL et J. ELIOTT (1950).

A Lyon, dès 1948 (Thèse de VIALLET), L. REVOL avait entrepris l'étude de ces problèmes qu'il poursuit avec ses Collaborateurs du C.T.S., A. JOUVENCEAUX et C. BRIZARD.

L'ouvrage de A. JOUVENCEAUX et D. MICHAUD (1961) sur « les Problèmes posés par l'Incompatibilité Rh fœto-maternelle » constitue une somme de l'expérience Lyonnaise et une référence fondamentale dans le domaine qui nous intéresse.

Les thèses de H. GABRIEL (1954) et de BERGER (1962), entreprises dans les Services d'Obstétrique des Professeurs PIGEAUD et MAGNIN, constituent d'importantes mises au point sur le dépistage et le traitement de la Maladie Hémolytique.

Sur le plan médico-social, une date importante : le 18 Juillet 1962, un Décret du Ministre de la Santé relatif à la Protection Maternelle et Infantile établit le principe du dépistage systématique des Incompatibilités fœto-maternelles chez la femme enceinte.

Ce Décret, dont les modalités d'application sont encore à l'étude, constitue une étape majeure dans la prophylaxie de la Maladie hémolytique du nouveau-né.

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATIONS

L'expérience de dépistage systématique d'iso-immunisation anti Rh a débuté au Laboratoire d'Hématologie du Centre de Transfusion de Chalon-sur-Saône, le 1^{er} Mai 1959.

Dès le départ le but proposé était l'établissement d'une statistique portant sur le nombre d'iso-immunisations découvertes **d'une façon rigoureusement systématique au cours des examens prénataux.**

Le Laboratoire d'hématologie dispose à cet effet de deux registres distincts : le premier est réservé aux examens motivés ou demandés isolément, l'autre ne mentionne que les examens pratiqués systématiquement à toutes les femmes enceintes vues dans les Maternités et au cours des consultations prénatales dans les Services de Protection Maternelle et Infantile.

Cette expérience porte sur 5.597 femmes enceintes examinées à l'occasion des Consultations prénatales dans les Centres de P.M.I. de Mâcon, Autun et Chalon-sur-Saône. Parmi ces 5.597 femmes enceintes, 18 ont été dépistées. Ce chiffre comprend :

13 immunisations foeto-maternelles insoupçonnées,

5 immunisations découvertes également grâce à l'examen hématologique systématique, mais pour lesquelles l'interrogatoire pouvait mettre en évidence des antécédents obstétricaux évocateurs, et notamment des E.S.T. Nous estimons cependant nécessaire de compter ces immunisations dans notre statistique car :

1°) elles répondent aux critères du dépistage systématique, au cours de consultations prénatales ;

2°) aucune confirmation biologique n'était adjointe aux antécédents recueillis à l'interrogatoire ;

3°) toutes ces femmes vues ou traitées antérieurement dans un autre Département nous ont été révélées par la voie des consultations prénatales.

Mais laissons momentanément en suspens les résultats statistiques pour exposer brièvement l'observation de chacun de ces dix-huit cas.

OBSERVATION I

Mme Pe... T.

Al négatif. 4^e et 5^e grossesses.

Antécédents obstétricaux :

1 ^{re} grossesse	} aucun renseignement.
2 ^e grossesse	
3 ^e grossesse	

4^e grossesse : septembre 1959.

Découverte au cours de la grossesse, à une date non précisée d'une iso-immunisation Rh :

groupe Al —

slide-test + +

test de Fine et Moullec + + +

titrage (hématies papainées) 1/192

en fin de grossesse la patiente est envoyée dans un Centre spécialisé et l'enfant subit à la naissance une E.S.T.

5^e grossesse : novembre 1960.

L'examen sérologique pratiqué en fin de grossesse est le suivant :

slide test +

Coombs indirect + +

titrage 1/192

la mère est adressée dans un Service spécialisé où l'accouchement est déclenché : il donne naissance à un enfant déjà un peu ictérique présentant une grosse rate ; son groupe sanguin est O + et le test de Coombs est positif : on note en plus chez cet enfant une anémie à 3 millions.

L'enfant subit une E.S.T. 2 heures après la naissance. Les suites sont simples.

Conclusion : découverte tardive de l'iso-immunisation. Celle-ci semble avoir été muette jusqu'à la 4^e grossesse. Mais à partir de cette 4^e grossesse l'atteinte foetale est suffisamment sévère pour déclencher l'exsanguino-transfusion.

OBSERVATION II

Mme Le...

B négatif - mari B + - 7^e et 8^e grossesses.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} grossesse : forceps - enfant décédé à 5 jours.

2^e grossesse : fausse-couche à 2 mois.

3^e grossesse : }
4^e grossesse : } accouchement spontané à terme. Suites simples.

5^e grossesse : accouchement prématuré à 7 mois 1/2 - enfant mort-né.

6^e grossesse : fausse-couche à 5 mois 1/2.

7^e grossesse : cette grossesse marque le début des examens sérologiques pratiqués chez cette malade.

Au 3^e mois : septembre 1959 :

groupe sanguin : B —

slide-test : + + +

Coombs indirect : + + +

titrage : 1/1536

Au 6^e mois : titrage : 1/1536

Au 8^e mois : titrage : 1/384.

A la fin du 8^e mois : titrage : 1/384.

La mère est adressée pour l'accouchement à un Service spécialisé : accouchement spontané d'une fille pesant 3 kg 580 de groupe sanguin O —, malgré le taux d'agglutinines de la grossesse ; l'hémogramme pratiqué chez l'enfant montrait 8 érythroblastes pour 100 leucocytes.

8^e grossesse :

Au 3^e mois, décembre 1961, titrage : 1/96.

Au 6^e mois, février 1962, titrage : 1/96.

Au 8^e mois, avril 1962, titrage : 1/96.

La grossesse se termine par un accouchement spontané prématuré d'un enfant mort-né avec anasarque foeto-placentaire.

Conclusion : découverte tardive d'une iso-immunisation importante que les antécédents obstétricaux auraient pu évoquer.

OBSERVATION III

Mme Sag...

O négatif - 4^e grossesse.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} grossesse :) R.A.S.

2^e grossesse :)

3^e grossesse : ictère néonatal - pas de renseignements sur cet ictère.

4^e grossesse :

Au 3^e mois : Novembre 1959 :

groupe sanguin O négatif.

slide-test + + +

Coombs indirect + + +
titrage : 1/24.

Au 5^e mois, janvier 1960, titrage : 1/48.

Au 6^e mois, février 1960, titrage : 1/48.

Au 7^e mois, mars 1960, titrage : 1/48.

Au 8^e mois, avril, titrage : 1/48.

Au 9^e mois, mai 1960, titrage : 1/96.

La grossesse se termine par un accouchement spontané à terme. L'enfant est adressé aussitôt à un Centre spécialisé pour E.S.T. Le nouveau-né présente un Coombs direct + + +. Son groupe sanguin est B +.

Conclusion : l'immunisation s'est vraisemblablement déjà manifestée lors de la 3^e grossesse, en effet le nouveau-né présentait alors un ictère néonatal ; de plus les examens sérologiques étaient très positifs dès le 3^e mois de la grossesse suivante.

OBSERVATION IV

Mme Ve...

AI négatif - 2^e grossesse.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} grossesse : accouchement spontané à terme d'un enfant normal.

2^e grossesse :

Au 3^e mois : novembre 1959 :

groupe sanguin : AI —

slide-test : négatif

Coombs indirect : négatif

Au 8^e mois : avril 1960 :

slide test +

Coombs indirect + +

titrage 1/48.

Ces résultats impliquent l'orientation de la patiente sur un Centre spécialisé où l'accouchement prématuré est déclenché par ballon de Boissard :

accouchement d'une fille de groupe A + sans aucun signe de maladie hémolytique - son hémogramme montre 4.750.000 G.R. avec 1 érythroblaste pour 100 leucocytes, et un Coombs négatif ; l'examen clinique révèle l'absence de rate palpable et d'ictère pendant les trois premiers jours ; au 4^e jour apparaît un léger ictère qui s'intensifie jusqu'au 10^e jour.

Conclusion : la date d'apparition de l'immunisation peut être fixée grâce au dépistage systématique entre le 3^e et le 8^e mois de la 2^e grossesse. L'accouchement prématuré provoqué mis en œuvre donne naissance à un enfant peu atteint.

OBSERVATION V

Mme Sac...

AI négatif - 5^e grossesse.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} grossesse : accouchement spontané à terme d'un enfant normal.

2^e grossesse : accouchement spontané prématuré d'un enfant mort in utéro.

3^e grossesse : accouchement spontané à terme. L'enfant décède 4 h après la naissance. La cause de ce décès nous est inconnue.

4^e grossesse : accouchement provoqué à 8 mois, d'un enfant mort et macéré.

5^e grossesse :

Au 3^e mois : décembre 1959 :

groupe sanguin : AI —

slide-test + + +

Coombs indirect + + +

titrage 1/48.

Au 6^e mois, mars 1960, titrage : 1/192.

Au 8^e mois, mai 1960, titrage : 1/192.

Au courant du 8^e mois on pratique une césarienne.

Celle-ci donne naissance à un enfant de sexe féminin pesant 2 kg 500, présentant un état excellent à la naissance.

Cette enfant est envoyée dans un Centre spécialisé pour E.S.T.

Les examens pratiqués alors confirment l'incompatibilité, l'E.S.T. est pratiquée. Deux jours après l'ictère reste foncé et la bilirubine ne chute pas rapidement ; une 2^e E.S.T. devra être faite, le pronostic vital semble peu favorable. Aucun renseignement sur les suites.

Conclusion : découverte tardive d'une iso-immunisation qui aurait pu être suspectée après étude des antécédents obstétricaux.

OBSERVATION VI

Mme Ro...

O — - 6^e grossesse.

Il s'agit d'une femme de passage et qui est examinée à son 8^e mois de grossesse dans le cadre de la P.M.I.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} grossesse : accouchement spontané à terme d'un enfant vivant présentant un ictère néonatal bénin d'étiologie non déterminée.

2^e grossesse : accouchement spontané à terme - R.A.S.

3^e grossesse : ictère néonatal - l'enfant aurait subi une E.S.T.

4^e grossesse : }

5^e grossesse : } avortement au 6^e mois.

6^e grossesse :

Au 8^e mois : janvier 1960 :

groupe sanguin O —

slide-test + + +

Coombs indirect + + +

titrage : 1/384.

La malade est perdue de vue car elle est retournée à son domicile pour accoucher. Les renseignements fournis par son médecin personnel sont les suivants :

accouchement provoqué avant terme devant l'absence des bruits du cœur : expulsion d'un fœtus macéré avec placenta œdémateux.

Conclusion : antécédents obstétricaux très évocateurs chez une femme que nous prenons en charge à la 6^e grossesse.

OBSERVATION VII

Mme Ni...

AI négatif - 4^e grossesse.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} grossesse : } enfants morts-nés.

2^e grossesse : }

3^e grossesse : ictère néonatal.

4^e grossesse à 7 mois : octobre 1960.

groupe sanguin AI —

slide-test + + +

Coombs indirect + + +

titrage 1/48.

La malade est perdue de vue.

Conclusion : antécédents obstétricaux sérieux chez une femme vue à la 4^e grossesse.

OBSERVATION VIII

Mme Pi...

AI - 4^e grossesse.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} grossesse : } accouchement normal. Les nouveau-nés sont normaux.

2^e grossesse : }

3^e grossesse : accouchement normal, le nouveau-né aurait subi une E.S.T. et son groupe sanguin serait AI +, il n'existe à son sujet aucune notion d'examen immuno-hématologique.

4^e grossesse : mai 1961.

La malade est prise en charge par les organismes P.M.I. et subit les examens prénataux.

L'examen pratiqué au 6^e mois de grossesse (30.5.61) donne les résultats suivants :

groupe A1 —
slide-test + +
Coombs indirect + +
titrage (hématies papainées) 1/24.

A 8 mois : accouchement prématuré d'un fœtus mort-né, macéré avec anasarque fœto-placentaire. La mort in utéro remonte à 7 mois 3/4, la femme ne percevait plus les mouvements fœtaux depuis 1 semaine.

Conclusion : mise en évidence à la 4^e grossesse d'une iso-immunisation qui aurait pu être suspectée après étude des antécédents obstétricaux.

OBSERVATION IX

Mme Bo...

O négatif - 2^e grossesse.

Antécédents obstétricaux : inconnus.

2^e grossesse :

Au 8^e mois : septembre 1961 :

groupe sanguin O —
slide-test + + +
Coombs indirect + + +
titrage 1/192

Au 9^e mois :

titrage : 1/192
Suites inconnues.

Conclusion : dépistage au cours de la 2^e grossesse. La gravité de l'atteinte ne nous est pas connue.

OBSERVATION X

Mme Cr...

7^e grossesse.

Cette femme est dépistée à la Consultation de P.M.I. au 3^e mois de sa 7^e grossesse, puis elle est perdue de vue.

Antécédents obstétricaux :

3 fausses-couches à 1 mois 1/2

3 accouchements spontanés à terme sans incident, l'ordre de ces 6 grossesses n'est pas connu.

7^e grossesse :

Au 3^e mois : novembre 1961 :

slide-test négatif
Coombs indirect + +
titrage 1/24.

Malade perdue de vue, désirant accoucher à Lyon.

Conclusion : découverte tardive (7^e grossesse) d'une iso-immunisation chez une femme aux antécédents évocateurs.

OBSERVATION XI

Mme Re...

AI négatif - 10^e grossesse.

Antécédents obstétricaux :

3 avortements à 3 mois 1/2.

à la 6^e grossesse, l'enfant aurait présenté un ictère précoce et aurait subi une E.S.T.

aucun renseignement sur les grossesses suivantes.

10^e grossesse : mars 1962.

Au cours du 6^e mois de grossesse, à l'occasion d'un examen prénatal, l'examen hématologique systématique donne le résultat suivant :

groupe sanguin AI Rhésus —

slide-test + +

Coombs indirect + +

titrage 1/12.

Dans le courant du 9^e mois, accouchement prématuré provoqué par ballon de Boissard.

À la naissance l'enfant est en bon état mais il présente une hépato-splénomégalie, un test de Coombs direct positif et un subictère dès la première heure ; cet enfant subit une E.S.T. immédiate.

Conclusion : mise en évidence d'une iso-immunisation chez une femme au passé obstétrical évocateur, mais qui semble avoir échappé à une surveillance médicale stricte entre les 6^e et 10^e grossesses, et qui entre dans le circuit du dépistage systématique au cours de cette 10^e grossesse.

OBSERVATION XII

Mme Ne...

AI négatif - 5^e grossesse.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} grossesse :
2^e grossesse :
3^e grossesse :
4^e grossesse :

accouchements spontanés à terme, pas d'anomalie néonatale.

accouchement prématuré à 8 mois, ictère néonatal intense. L'enfant subit une E.S.T. ; aucune notion d'examens immuno-hématologiques pratiqués à cette date.

5^e grossesse : avril 1962 :

Au 6^e mois :

groupe sanguin : AI —

Coombs indirect + + +
slide-test + +
titrage 1/48.

Au 7^e mois :

Accouchement spontané prématuré d'un fœtus macéré : putréfaction ovulaire sur anasarque remontant à plusieurs semaines avec liquéfaction des os du crâne.

Au 8^e mois :

Le dosage des agglutinines indiquait un taux de 1/96 (après l'avortement).

Conclusion : antécédents obstétricaux importants dans lesquels on relève même une E.S.T. à la 4^e grossesse, pratiquée en dehors de notre région et pour laquelle nous n'avons aucune précision. Nous la dépistons au cours des examens prénataux systématiques de sa 5^e grossesse.

OBSERVATION XIII

Mme Br...

A2 négatif - mari A1 + - 2^e grossesse.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} grossesse : accouchement spontané à terme - R.A.S.

2^e grossesse : juillet 1962 :

Dépistage à la visite prénatale du 8^e mois :

groupe sanguin : A2 —

slide-test + + +

Coombs indirect + + +

titrage 1/96.

A 8 mois 1/2, titrage : 1/96.

Au début du 9^e mois, titrage : 1/96.

La patiente est envoyée dans un Service spécialisé, à la fin du 9^e mois : l'accouchement est déclenché par le ballon de Boissard (inefficace), puis par une perfusion de syntocinon : accouchement normal d'un enfant A1 +.

Le test de Coombs direct est +.

Une heure après la naissance, l'enfant présente une rate palpable et un subictère pâle. Il subit une E.S.T.

Cette observation souligne l'intérêt du dépistage systématique. Chez cette femme sans antécédent la connaissance de l'immunisation a permis la mise en œuvre de l'accouchement prématuré provoqué et la naissance d'un enfant peu atteint.

OBSERVATION XIV

Mme Se...

33 ans - groupe A2 négatif - 4^e grossesse.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} grossesse : accouchement spontané à 8 mois 1/4 normal.

2^e grossesse : accouchement spontané à 8 mois 1/2 normal.

3^e grossesse : accouchement à terme. L'enfant a présenté un ictère assez intense et une bilirubine à 65‰, mais n'a pas subi d'E.S.T.

4^e grossesse : août 1962.

Au cours de l'examen prénatal du 3^e mois l'examen hématologique donne le résultat suivant :

groupe sanguin A2 —

slide-test + +

Coombs indirect +

titrage : 1/12.

Au 8^e mois :

titrage : 1/6.

Accouchement spontané à terme d'un enfant normal qui présente un ictère précoce, une heure après la naissance. Cet enfant subit une E.S.T. Les suites de naissance sont simples.

Conclusion : manifestation clinique de l'iso-immunisation à la 4^e grossesse. La grossesse antérieure aurait pu cependant mettre sur la voie de cette iso-immunisation.

OBSERVATION XV

Mme Me...

Groupe A négatif - 2^e grossesse.

Antécédents obstétricaux :

1 accouchement normal.

2^e grossesse : novembre 1962.

La malade rentre dans le circuit de la P.M.I. au 6^e mois de grossesse, le 9.11.62, l'examen hématologique pratiqué alors est le suivant :

groupe A —

titrage des agglutinines 1/48.

Au 7^e mois (7.12.62) :

titrage 1/48.

Au 8^e mois (4.1.63) :

titrage 1/48.

En fin de 8^e mois : accouchement spontané d'un enfant de sexe masculin mort-né et macéré de plusieurs jours (25.1.63). Après l'accouchement titrage des agglutinines 1/48 (28.1.63).

3^e grossesse : A.P. le 26.1.63 (D.R. 16.4.63) en cours :

à 1 mois 1/2 (24.5.63) taux stationnaire 1/48.

à 5 mois (6.9.63) taux stationnaire 1/48.

Conclusion : L'immunisation se manifeste précocément à la 2^e grossesse par une symptomatologie grave d'emblée : accouchement spontané prématuré d'un enfant mort-né. L'examen systématique au cours de la 1^{re} grossesse aurait peut-être permis de préserver la vie de cet enfant.

OBSERVATION XVI

Mme Bu...

3^e grossesse.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} grossesse : }
2^e grossesse : } accouchements normaux à terme.

3^e grossesse : mars 1963.

Découverte du facteur Rh - au 6^e mois de grossesse ; à cette période le titrage d'agglutinine était négatif.

Découverte de l'iso-immunisation au 8^e mois, titrage : 1/96.

Accouchement spontané à terme d'un enfant qui prend un léger ictère au 2^e jour, mais dont les tests dans le sang du cordon n'indiquaient pas une E.S.T. immédiate. Cependant 3 E.S.T. ont été pratiquées aux 3^e, 5^e et 7^e jours devant l'ascension du taux de bilirubine.

Conclusion : manifestation de l'iso-immunisation à la 3^e grossesse entre le 6^e et le 8^e mois. L'atteinte fœtale était assez sérieuse et le nouveau-né a dû subir une exsanguino-transfusion.

OBSERVATION XVII

Mme OL.

4^e grossesse.

Antécédents obstétricaux :

2 accouchements normaux,
1 F.C. à date non déterminée.

4^e grossesse : 1963.

Découverte d'un groupe sanguin avec Rhésus - à la visite du 3^e mois :

slide-test : négatif

Coombs : négatif

titrage des agglutinines négatif jusqu'au 8^e mois, puis positif à cette date : 1/24 :

slide-test : +

Coombs : +.

A.S.T. d'un enfant normal qui a présenté un faible reflet ictérique - pas d'E.S.T.

Conclusion : découverte d'un Rh négatif en début de 4^e grossesse et dépistage d'une iso-immunisation apparaissant au cours de cette grossesse, au 8^e mois.

L'enfant est peu atteint.

OBSERVATION XVIII

Mme F... Thérèse.

Groupe A1 Rhésus - 3^e grossesse.

Antécédents obstétricaux :

Deux accouchements normaux, avec enfants normaux.

3^e grossesse :

Au cours de l'examen de grossesse au 6^e mois (mai 1963) on pratique un examen hématologique dont le résultat est le suivant :

groupe sanguin : A1 Rhésus —

slide-test : +

test de Coombs : +

titrage avec hématies papainées 1/12.

La femme interrogée révèle qu'elle a reçu en 1958 (entre les 2^e et 3^e grossesses) au cours d'une intervention chirurgicale sur la vésicule, effectuée dans une Clinique privée, 3 flacons de sang O positif.

D'autre part, **le groupe du mari est AB Rhésus négatif.**

accouchement à terme d'un enfant normal non ictérique dont le groupe sanguin est O —.

La discussion de cette observation est particulièrement intéressante :

1^o) Il y a exclusion de paternité pour le mari (sujet AB ne pouvant avoir dans sa descendance d'enfant O). Son rôle dans l'immunisation peut être écarté à double titre puisqu'il est aussi Rh négatif.

2^o) L'immunisation doit-elle être attribué au père réel? L'enfant étant Rh négatif, cette hypothèse est possible mais peu probable : l'iso-immunisation aurait dû se faire à la grossesse précédente par un fœtus Rh positif et le taux d'agglutinines constaté au cours de la grossesse actuelle serait un taux résiduel. Nous n'avons pu connaître le groupe des enfants qui ont précédé.

3^o) L'hypothèse d'une hétéro-immunisation par transfusion de sang Rh positif entre les 2^e et 3^e grossesses semble plus vraisemblable et paraît devoir être retenue.

Conclusion :

Au cours d'une 3^e grossesse, découverte par l'examen systématique d'une immunisation probablement transfusionnelle. Mais la certitude de cette origine ne peut être acquise étant donné le fait qu'il y a exclusion de paternité pour le mari.

Observations	Date du dépistage		Antécédents obstétricaux antérieurs	Taux d'agglutinines		Mode de l'accouchement	E.S.T.	Suites connues
	Age	Parité		en début de gros.	en fin de gros.			
N° I	4 ^e	Inconnu	Inconnus.	1/192	1/192	A.S.T. (1)	Oui	Suites simples.
N° I bis	5 ^e		E.S.T. à la 4 ^e grossesse.	Inconnu	1/192	A.P.P.	Oui	Suites simples.
N° II	7 ^e	8 ^e mois	Forceps. F.C. à 2 mois. A.P. 7 mois 1/2. F.C. à 5 mois 1/2.	1/1536	1/384	A.S.T. (1)	Non	R.A.S. Enfant O —
N° II bis	8 ^e		Mort-né. F.C. à 5 mois 1/2.	1/96	1/96	A. prématuré.	Non	Enfant mort-né macéré.
N° III	4 ^e	3 ^e mois	3 ^e Gr. : ictère néonatal discret.	1/24	1/96	A.S.T. (1)	Oui	Suites simples. Enfant B + Coombs direct + + +
N° IV	2 ^e	3 ^e mois	Aucun.	Négatif	1/48	A.P.P. (2)	Non	Enfant A + ictère du 2 ^e au 10 ^e jour.
N° V	5 ^e	3 ^e mois	2 ^e Gr. : A.P. enfant mort in utéro. 3 ^e Gr. : A.S.T. décès 4 h. après la naissance. 4 ^e Gr. : A.P.P. enfant macéré.	1/48	1/192	Césarienne.	Oui	Pronostic peu favorable.
N° VI	6 ^e	8 ^e mois	1 ^{er} Gr. : ictère néonatal. 2 ^e Gr. : R.A.S. 3 ^e Gr. : ictère néonatal. 4 ^e Gr. : avortement 6 ^e mois. 5 ^e Gr. : avortement 6 ^e mois.	Inconnu	1/384	A.P.P. (2)		Fœtus macéré avec placenta oedémateux

N°	Gr.	7 ^e mois	1 ^{er} Gr. : 2 ^e Gr. : Mort-nés 3 ^e Gr. : ictère néonatal.	Inconnu	1/48	Malade vue.	Malade perdue de	
N° VII	4 ^e							
N° VIII	4 ^e	6 ^e mois	2 grossesses normales. 3 ^e Gr. : ictère précoce et E.S.T.	1/24	Inconnu	Accouchement spontané prématuré à 8 mois.		Non
N° IX	2 ^e	8 ^e mois	Inconnus.	1/192 8 ^e mois	1/192 9 ^e mois	Inconnus.		Suites inconnues.
N° X	7 ^e	3 ^e mois	3 F.C. à 1 mois 1/2 (3).	1/24	Inconnu	Malade perdue de vue.		
N° XI	10 ^e	6 ^e mois	3 avortements à 3 mois 1/2. A la 6 ^e gr. : ictère précoce et E.S.T.	1/12	Inconnu	Accouchement prématuré provoqué.		Oui
N° XII	5 ^e	6 ^e mois	1 ^{er} Gr. : A.S.T. 2 ^e Gr. : R.A.S. 3 ^e Gr. : 4 ^e Gr. : ictère néonatal intense.	1/48	1/96	Avortement au 7 ^e m.		Non
N° XIII	2 ^e	8 ^e mois	Aucun.	Inconnu	1/96	A.P.P. (2)		Oui
N° XIV	4 ^e	3 ^e mois	2 accouchements prématurés spontanés. 1 accouchement spontané à terme avec ictère précoce.	1/12	1/6	A.S.T.		Oui
N° XV	2 ^e	6 ^e mois	Aucun.	1/48	1/48	Accouchement prématuré spontané en fin de 8 ^e mois.		Non
N° XVI	3 ^e	8 ^e mois	Aucun.	Négatif	1/96	A.S.T. (1)		1 ^{er} E.S.T. au 1 ^{er} j. 2 ^e E.S.T. au 5 ^e j. 3 ^e E.S.T. au 7 ^e j.
N° XVII	4 ^e	7 ^e mois	2 A.S.T. et 1 F.C. (3)	Négatif	1/24	A.S.T. (1)		Non
N° XVIII	3 ^e	6 ^e mois	R.A.S.	1/12	Inconnu	A.S.T.		Non

(1) A.S.T. : accouchement spontané à terme.

(2) A.P.P. : accouchement prématuré provoqué.

(3) F.C. : fausse couche.

(4) E.S.T. : exsanguino-transfusion.

Anasarque,
fœto-placentaire.

Suites simples.

Suites simples.

Suites simples.

Suites simples.

Suites simples.

Suites simples.

Suites simples.

Suites simples.

Suites simples.

CHAPITRE II

ÉTUDE STATISTIQUE

Les statistiques que nous avons puisées dans la littérature ou dans notre enquête auprès des C.T.S. sont caractérisées par des divergences importantes dans les résultats.

Cette diversité a sans doute pour cause principale le fait que les critères d'un dépistage systématique ne sont pas les mêmes pour tous les auteurs et même dans beaucoup de travaux des examens plus ou moins motivés ont été comptés et ont faussé les résultats.

Dans notre enquête auprès des C.T.S., de nombreux auteurs confirment cette hypothèse.

Ce manque d'unanimité déjà évoqué en 1958 au II^e Congrès National de Transfusion Sanguine de Bordeaux (48), nous a incité à tenter une expérience dans laquelle le dépistage serait rigoureusement systématique et répondrait aux critères suivants :

1^o) Dépistage pratiqué chez les femmes enceintes venant consulter dans les Services de P.M.I. à l'occasion des examens prénataux obligatoires et chez lesquelles on pratique, en même temps que le dépistage de la syphilis, une recherche du groupe sanguin et du Rhésus.

2^o) Exigence pour la population de femmes enceintes testées d'une proportion normale de Rh négatif (15 à 20 %).

Notre expérience porte sur 2 points :

1^o) une étude faite au C.T.S. de Chalon-sur-Saône ;

2^o) une étude faite au C.T.S. de Lyon avec l'aide du Docteur JOUVENCEAUX et grâce aux archives de son Laboratoire.

I. — L'étude pratiquée au Laboratoire d'hématologie de Chalon-sur-Saône et dont nous avons exposé les modalités au premier chapitre nous a fourni les résultats suivants.

De mai 1959 à octobre 1963 : 5.597 femmes ont été examinées sans discrimination.

Parmi elles nous avons trouvé 927 femmes Rh négatives, soit 16,56 %.

Sur le nombre total d'examens ainsi pratiqués, nous avons découvert 18 iso-immunisations.

Le pourcentage d'iso-immunisations par rapport au nombre de Rh négatif est : 1,94 %.

Le pourcentage d'iso-immunisations par rapport au nombre total d'examens est : 0,321 %.

II. — Au C.T.S. de Lyon, le Dr JOUVENCEAUX a mis à notre disposition le registre de toutes les recherches immuno-hématologiques effectuées dans son laboratoire depuis le 1^{er} janvier 1955.

Ce registre contenait aussi bien les examens orientés que les examens systématiques, mais ne concernait que des femmes Rh —.

Chaque fiche, en plus du résultat d'examen, portait mention du praticien ou du service hospitalier ayant demandé l'examen ; par exemple :

1°) un médecin généraliste ou un gynécologue de la ville ou des environs.

2°) un quelconque service des Hôpitaux Lyonnais ou des C.H. périphériques.

3°) un service hospitalier de la ville possédant une consultation prénatale, c'est-à-dire :

Pavillon K - Hôpital E.-Herriot,

Hôtel-Dieu,

Hôpital de la Croix-Rousse,

Hôpital St-Joseph.

Pour conserver à notre étude son caractère systématique nous avons éliminé tous les examens prescrits par un praticien ou un service hospitalier quelconque pour ne conserver que les examens adressés par les Services de consultation prénatale.

Les chiffres obtenus sont les suivants :

Nous avons retenu 8.131 femmes Rh négatif dont le dépistage apportait toutes les garanties du systématique. Parmi celles-ci, 157 montraient une iso-immunisation anti Rhésus, soit 1,92 %.

Le nombre total d'examens systématiques pratiqués ne nous est pas connu, car le Centre de Transfusion Sanguine de Lyon groupe les recherches d'iso-immunisations chez les femmes Rhésus négatif, alors que la recherche du groupe sanguin et la détermination du facteur Rhésus sont pratiquées localement.

Cependant dans un but purement documentaire nous pouvons tenter de déterminer ce nombre total d'examens, en extrapolant de la façon suivante :

Nous avons établi le pourcentage de Rhésus négatif dans la population de la région lyonnaise à partir de 95.000 groupes sanguins effectués au Centre de Transfusion sanguine de Lyon pour des malades hospitalisés.

Cette proportion de sujets Rhésus négatifs s'élève à 16,96 %.

Le nombre théorique de femmes examinées serait donc, par extrapolation, de 47.942, et la proportion de sujets immunisés serait de 0,327 %.

On voit ainsi que les chiffres obtenus à Lyon et à Chalon avec des critères précis sont très concordants.

STATISTIQUE DE CHALON-SUR-SAONE

Date	Nombre de femmes examinées		Nombre de femmes immunisées	Pourcentage	
	Total	Rh —		du total	des Rh —
Du 1 ^{er} mai 1959 au 1.10.63	5.597	927 soit 16,56 %	18	0,321 %	1,94 %

STATISTIQUE DU C.T.S. DE LYON

Date	Nombre de femmes examinées		Nombre de femmes immunisées	Pourcentage	
	Total	Rh —		du total	des Rh —
Depuis le 1.1.55		8.131	157		1,92 %
Calcul par extrapolation	47.942	8.131 soit 16,96 %	157	0,327 %	1,92 %

LES STATISTIQUES DE LA LITTÉRATURE ET DES C.T.S.

STATISTIQUES DE LA LITTÉRATURE

Origine et date de la statistique	Nombre de femmes examinées		Nbre de femmes immunisées	Pourcentage	
	Nombre total	Nombre de Rh —		du Nbre total	du Nbre de Rh —
Montpellier, 1948-1960 (10) ..	18.502	3.327	33	0,178 %	0,991 %
C.T.S. de Lille, de 1950 à 1954 (23)	11.125	17,66 %		0,45 %	
A partir de 1955	4.233	23,59 %		0,66 %	
Centre National de T.S., 1953 (10)	8.157			0,51 %	
Laboratoire Départemental des Pyr.-Orient. (10)	4.032			0,2 %	
Statistiques de la France entiè- re, concernant le Tout-Venant, 1954 (10)	42.573			1,69 %	
Bordeaux, 1956 (48)	10.868			3,35 %	
Nantes, 1955 (48)	9.690	1.613 16,64 %	22	0,22 %	1,36 %
C.T.S. de la Seine, 1962. Rap- port d'activité, 1962	21.480		428	2,04 %	
Montpellier, 1948-1950 (13) ..	867	190 21,9 %	4	0,46 %	2,10 %
A. André Liège (1)	12.885	2.773 (18,5 %)	70	0,54 %	2,9 %
Maternité de l'Hôpital St-Antoi- ne, 1951-1957 (36)	12.482	1.436 (11,4 %)	191	1,53 %	13,2 %
Liège, 1953-1957 (2)	21.844	4.278 (19,6 %)	123	0,56 %	2,8 %
Nancy, fin 1950-1952 (44)	619	108 (17,41 %)	22	3,55 %	20,3 %
Louvain, 1951 (28)	1.256		27	2,14 %	
Gand, 1951 (43)	1.272	194 15,3 %	4	0,31 %	2,06 %
Hôpital Universitaire St-Pierre (27)	3.500	485 (13,95 %)	17	0,48 %	3,5 %

Les chiffres entre parenthèses renvoient le lecteur à la bibliographie correspondante.

STATISTIQUE DES CENTRES DE TRANSFUSION SANGUINE
EN REPONSE A NOTRE ENQUETE

Origine et date de la statistique	Nombre de femmes examinées		Nbre de femmes immunisées	Pourcentage	
	Total	Rh —		du Nbre total	du Nbre de Rh —
Albi, 1961	216		1	0,46 %	
1962	177		3	1,7 %	
Annemasse	950		7	0,73 %	
Centre de Transfusion des Ar- mées, 1950-1962	16.270		91	0,55 %	
Bordeaux. Statistique globale de- puis 1952	52.198		333	0,63 %	
Chambéry	313		18	5,7 %	
Clermont-Ferrand, depuis 1954.	20.035	3.573 (17,7 %)	281	1,4 %	7,8 %
Montpellier. Rapport annuel C. T.S., 1962	4.162	—	48 dont 4 d'origine transfu- sionnelle	1,15 %	
Moulins					
1959				1,42 %	
1960				0,48 %	
1961				0,97 %	
1962				1,21 %	
Nice					
1960	2.315	385 (16,6 %)	15	0,64 %	3,8 %
1961	1.613	325 (20,1 %)	22	1,36 %	
1962	1.364	480 (34 %)	27	1,90 %	
Nancy				0,4 %	
Paris : Centre National de T.S..	13.803			0,52 %	
Paris. C.D.T.S., 1962	6.000		428	7,13 %	
Rodez					5 %
Rouen, 1961				2,5 %	
Toulouse	11.784		95	0,81 %	4,55 %
Versailles, 1961	584	120 (20,5 %)	12	2,06 %	10 %
St-Etienne, 1962	3.090	724 (23,4 %)	44	1,42 %	6 %

Chaque auteur nous donne ainsi son point de vue statistique sur la proportion d'iso-immunisations valable dans une population prise au hasard. Comme nous l'avons fait remarquer au début de ce chapitre, les résultats sont très différents d'un auteur à l'autre.

Nous pourrions cependant extraire les résultats auxquels est attachée une proportion de Rh — voisine de la proportion admise par tous, c'est-à-dire comprise entre 15 et 20 %.

Dans la littérature (1) :

A Lille : de 1950 à 1954 (23) on note 17,66 % de Rh — et 0,45 % d'iso-immunisations par rapport au nombre total d'examens. Les auteurs insistent sur le fait qu'à ces dates le dépistage a été fait sans discrimination.

A Liège : de 1953 à 1957 (2) on note 19,6 % de Rh — pour un pourcentage d'iso-immunisations de 0,56 % (2).

A Nancy : de 1950 à 1952 (44) on note une proportion de Rh — égale à 17,41 %, mais un pourcentage d'iso-immunisations de 3,55 %.

A Gand : en 1951 (43) on note 15,3 % de Rh — et 0,31 % d'iso-immunisations.

A Nantes : on note 16,64 % de Rh — et 0,22 % d'iso-immunisations (48).

Dans la statistique des C.T.S. :

A Clermont-Ferrand (d'après les chiffres du Dr DERYCKE) depuis 1954, on a calculé 17,7 % de Rh — pour un pourcentage de 1,4 % d'iso-immunisations.

A Nice (lettre du Dr DONAT) pour 1960, on note d'après les chiffres fournis 16,6 % de Rh — pour 0,64 % d'iso-immunisations mais pour 1961 et 1962 la proportion de Rh — augmente notablement (20,1 % et 34 %) et laisse supposer une orientation des examens.

(1) Le chiffre entre parenthèses renvoie au numéro de la bibliographie.

(2) Les pourcentages des iso-immunisations donnés dans cette page sont tous des pourcentages du nombre total d'examens.

CHAPITRE III

ÉTUDE SÉROLOGIQUE

Nous y traiterons les 4 points suivants :

1. Rythme des recherches.
2. Technique de recherche.
3. Le pronostic biologique chez les femmes iso-immunisées.
4. Identification de l'antigène en cause.

Nous rapporterons ensuite les détails de technique qui nous ont été fournis par notre Enquête auprès des C.T.S.

I. — RYTHME DES RECHERCHES

Le dépistage doit se faire dès la première grossesse, bien que l'atteinte foétale ne se manifeste, en principe, qu'à la deuxième. En effet ce caractère n'est pas absolu, des accidents dès la première grossesse ont été signalés.

D'autre part, l'immunisation peut s'être produite non à la faveur d'une première grossesse mais par suite d'injections antérieures de sang. Il a pu aussi se produire une F.C. cachée à l'interrogatoire par la gestante.

Il est préférable d'ailleurs de mettre le couple incompatible en garde tout de suite contre un danger d'immunisation.

La première recherche se fera au 3^e mois, en même temps que le B.W. prénatal. C'est ainsi qu'il est pratiqué dans les Consultations prénatales que nous suivons.

Le groupe sanguin et le facteur Rhésus seront établis et chez

toute femme Rh —, la recherche des agglutinines sera effectuée et sera renouvelée aux 6^e et 8^e mois et à chaque grossesse au même rythme : 3^e - 6^e - 8^e mois.

En cas de positivité, il est recommandé de faire un titrage tous les mois jusqu'au 8^e, afin de suivre d'une façon précise l'évolution du taux de l'anticorps.

Enfin, un test de Coombs direct à la naissance sur le sang du cordon doit être une épreuve systématique permettant de dépister une immunisation tardive ou dont la sérologie serait restée muette au cours de la grossesse.

II. — TECHNIQUES DE RECHERCHE

Les techniques sont actuellement bien codifiées. Nous ne viserons dans ce chapitre à aucune originalité, nous nous contenterons de rapporter la conduite de nos recherches.

I. — Le Groupe standard et le facteur Rhésus sont déterminés sur tous les sangs qui nous sont envoyés. Cette épreuve se fait en deux temps pour la Consultation de Mâcon : groupage au Poste de Transfusion qui adresse ensuite tous les sérums Rh — au Laboratoire d'Hématologie du Centre Départemental.

Pour les consultations d'Autun et Chalon, la détermination du Groupe se fait au Centre même.

II. — Nos recherches sont effectuées avec des hématies O Rh + possédant les 4 antigènes C, c, D, E. Ces hématies sont renouvelées tous les 4 à 6 jours. Le réservoir de ces globules-tests nous est fourni par les Donneurs réguliers du Centre, de groupe O + dont le phénotype a été établi. Le nombre et la fréquence des prélèvements nous assurent un volant suffisant.

Ces hématies sont recueillies sur citrate et conservées dans leur propre plasma à + 4°.

La plupart des auteurs conseillent l'A.C.D. de préférence au citrate.

III. — Notre première recherche consiste en une épreuve en milieu albumineux sur lame : le « slide-test ».

Cette technique que certains auteurs déconseillent à cause de son manque de sensibilité nous est apparue, au contraire, fidèle et sûre à condition de suivre une technique rigoureuse avec une albu-

mine de bonne qualité. Les hématies sont enrichies en albumine bovine à 30 % de la manière suivante :

après centrifugation du sang, on élimine une quantité de plasma de façon à réaliser un hématocrite de 50 %,

on ajoute à ce sang 1/4 de son volume d'albumine,

d'autre part, les sérums sont eux-mêmes enrichis en albumine (1 goutte d'albumine à 30 % pour 2 gouttes de sérum),

sur une plaque chauffante, on met en présence :

1 goutte de sérum enrichi et

1 goutte d'hématies enrichies.

IV. — Dans le même temps, nous pratiquons un test de Coombs indirect dont la technique est maintenant classique.

A 10 gouttes de sérum sont ajoutées 2 gouttes d'une suspension saline à 40 % d'hématies préalablement lavées 3 fois.

Après 1 h 30 à 37° (temps de revêtement des hématies par les agglutinines éventuelles), on effectue 3 lavages, puis on remet le culot en suspension saline à 40 %.

A 1 goutte de ce culot, on ajoute sur une lame 1 goutte de sérum antiglobuline humaine.

V. — La 3^e épreuve est constituée par un test en milieu salin avec hématies sensibilisées par un enzyme protéolytique. Nous avons toujours employé la papaïne comme enzyme, et nous avons pratiqué le test sur lame (FINE et MOULLEC) et en tube.

Technique de Fine et Moullec :

Le culot d'hématies lavées 3 fois est mis en contact avec un volume égal de papaïne Pasteur pendant 45 mn à 37° ; l'ensemble est lavé 2 fois et mis en suspension saline à 10 %. On met en contact sur lame chaude 1 goutte de cette suspension et 1 goutte de sérum dilué au 1/10 (cette dilution ayant pour but d'éliminer toute positivité non spécifique, mais sa sensibilité se trouve alors diminuée).

Titration en tube :

Chaque fois qu'une recherche est positive sur les 3 tests, un titrage est fait en tubes avec hématies papaïnisées, selon une technique courante en Immuno-hématologie.

On met en contact 1 heure à 37° le mélange constitué par

1 cc de papaïne Pasteur et 0,5 cc d'hématies lavées 3 fois et mises en suspension saline à 30 %.

On pratique des dilutions de sérum de 1/2 en 1/2 en commençant par la dilution au 1/6 (10 gouttes d'eau physiologique + 2 gouttes de sérum). Ces dilutions sont portées à 37° durant 15 minutes. Les hématies traitées sont lavées 1 fois dans de l'eau physiologique à 37° et mises en suspension saline à 5 %. On ajoute 1 goutte de ces hématies dans chaque tube de dilution de sérum et on fait la lecture au bout d'une heure à 37°.

Ces 3 recherches (slide-test, test de Coombs et test aux hématies papaïnisées) doivent être en principe concordantes mais il existe naturellement des discordances.

Dans notre expérience personnelle, nous ne l'avons rencontrée qu'une fois (obs. X).

VI. — A la naissance et sur le sang du cordon sont pratiquées deux épreuves fondamentales :

- 1°) le groupe sanguin et la détermination du Rh ;
- 2°) le test de Coombs direct.

Dans notre expérience, cette dernière recherche n'est pas faite d'une manière constante et nous n'obtenons le sang du cordon que chez les femmes hospitalisées pour leur accouchement dans un service d'obstétrique.

III. — LE PRONOSTIC BIOLOGIQUE CHEZ LES FEMMES ISO-IMMUNISÉES

1) Détermination du phénotype Rh du père, destiné à connaître son homozygotisme ou son hétérozygotisme.

Du point de vue technique les recherches sont faites avec des sérums-test anti C c E e.

Le phénotype une fois connu donne des probabilités : pour l'homozygotisme D/D ou l'hétérozygotisme D/d selon le tableau suivant :

Phénotype :		Probabilité pour D/D
C/C	De	0,95
C/c	DE	0,90
		Probabilité pour D/d
C/c	De	0,92
c/c	DE	0,85
c/c	DE/e	0,94

Il nous faut signaler la difficulté d'obtenir du sang du mari en dépistage systématique surtout pour les consultations extérieures à la ville siège du Laboratoire. Alors que nos observations en dépistage **motivé** comprennent pratiquement toutes, la recherche du phénotype du père, en matière de dépistage systématique ces cas restent isolés.

II) Evolution du taux de l'anticorps :

Si le mari est trouvé très probablement hétérozygote, le pronostic du Rh de l'enfant reste à faire sur le taux d'anticorps maternels au cours de la grossesse.

Cette étude de l'anticorps pose un certain problème technique : chaque sérum examiné au cours de la grossesse doit être conservé à — 20°, de préférence avec un produit antiseptique tel que l'hydrazide de sodium à 1/1.000.

Il devra être repris à chaque titrage qui sera fait en même temps qu'un nouveau titrage des sérums antérieurs.

Les méthodes standardisées une fois pour toutes devront être reproduites dans les mêmes conditions avec des dilutions toujours les mêmes.

L'augmentation progressive du taux au cours de la grossesse est en faveur d'un fœtus Rh + mais la question n'est pas aussi simple. Le titre de l'anticorps maternel peut donner 2 ordres de renseignements :

a) **sur le Rh de l'enfant :**

En général **une courbe ascendante** est en faveur d'un enfant Rh +.

Toutes nos observations le confirment lorsque l'enfant naît dans des conditions normales. Dans quelques cas exceptionnels il s'agit d'un enfant Rh — (ce fait pouvant être expliqué :

soit par une stimulation aspécifique exercée par le fœtus sur le système anticorps-formateur de la mère, pouvant même provoquer l'apparition d'une immunisation.

soit par une élévation apparente du taux, la conservation par congélation du sérum antérieur ayant amené une baisse de l'activité anti Rh de ce sérum).

une courbe descendante est en faveur d'un enfant Rh —. Cependant on peut se trouver en présence d'un enfant Rh + : au cours des 5 à 6 premiers mois, les globules rouges fœtaux peuvent difficilement stimuler la production d'anticorps maternels.

Au cours du 9^e mois, on peut assister à une « consommation » des anticorps par un fœtus Rh +, souvent gravement atteint..

Exceptionnellement, atténuation ou même disparition de l'immunisation au cours d'une grossesse d'enfant Rh +.

une courbe en plateau n'apporte pas de renseignements sur le Rh fœtal : la femme peut garder un taux résiduel et élevé d'anticorps, même avec un enfant Rh — ; la femme ne peut dépasser le « plafond d'immunisation », même avec un enfant Rh +.

b) **sur la gravité de l'atteinte fœtale :**

Pour CAZAL, tout titre croissant rapidement doit faire prévoir une éventualité grave.

Pour JOUVENCEAUX : l'élévation du titre ne représente pas un élément de gravité. En effet le premier enfant malade (dont l'atteinte en général est minime) provoque une nette élévation du taux ; d'autre part, une atteinte grave s'accompagne d'une élévation faible des anticorps, qui avaient déjà atteint le « plafond » au cours de grossesses antérieures.

Plus que l'élévation du taux, c'est le titre absolu des anticorps qui doit guider le pronostic. En général la maladie est d'autant plus grave que le titre est plus élevé et que ce titre élevé existe

depuis longtemps (ELLIOTT et GRIFFITTS : mort avec un titre supérieur à 64).

Cependant il existe des exceptions (enfant gravement malade avec titre bas, et inversement : pour Hunt, le degré de l'atteinte foétale dépend davantage de l'avidité de l'anticorps maternel que de son titre).

Certains auteurs ont attiré l'attention sur l'intérêt du Coombs quantitatif, notamment les auteurs Nancéiens (MICHON et coll. référence 38) ont publié un Travail sur l'estimation de la gravité de l'immunisation en fonction du taux obtenu par le Test de Coombs indirect quantitatif.

Ces auteurs considèrent que si le test est positif à 1/32^e, l'immunisation est sévère, et à partir de 1/64^e très grave.

Cette étude est d'ailleurs surtout axée sur les séquelles de la maladie hémolytique et l'avenir de l'enfant plus que sur le dépistage systématique.

III) Le Pronostic biologique de la grossesse d'après nos observations.

A. — Iso-immunisations apparaissant en cours de grossesse.

Dans nos observation n^{os} IV, XVI et XVII nous pouvons assister à l'installation de l'iso-immunisation.

dans l'observation IV : cette installation se manifeste au cours de la 2^e grossesse et il n'y a pas d'antécédents obstétricaux suspects.

dans l'observation XVI il y a apparition de l'iso-immunisation en fin de la 3^e grossesse.

dans l'observation XVII cette apparition a lieu à la 4^e grossesse. Dans ce cas, on note une F.C. dans les antécédents sans précision sur l'étiologie de cette F.C.

B. — Taux stationnaire au cours de la grossesse, courbe en plateau.

S'agit-il d'un foetus Rh — ou d'une immunisation active, mais ayant atteint son maximum?

dans notre observation I ; le pronostic était difficile à faire puisque nous ne connaissons pas les antécédents, les suites de naissance plaident pour la deuxième hypothèse puisqu'il y a eu E.S.T.

dans l'observation IX, il n'était pas possible de prendre parti en cours de grossesse, pas plus qu'après la naissance pour les raisons que nous avons données au sujet de l'observation I.

dans l'observation XV, il semble s'agir d'une immunisation active mais a-t-elle atteint son palier?

C. — Taux croissant au cours de la grossesse.

Dans ce cas le pronostic est en faveur d'un fœtus Rh + immunisant la mère.

les observations III, V, XII confirment cette hypothèse puisque le nouveau-né est :

soit de groupe Rh + vérifié (III),

soit subit une E.S.T. à la naissance (V),

soit naît prématurément en état d'anasarque (XII).

D. — Taux décroissant au cours de la grossesse.

Cette courbe descendante est en faveur d'un fœtus Rh —. Dans notre observation II nous assistons à une baisse considérable du taux des anticorps entre le début et la fin de la grossesse, le fœtus naît d'ailleurs Rhésus négatif. Le taux descend jusqu'à la grossesse suivante pour devenir stationnaire à 1/96. A la naissance suivante on constate un état d'anasarque du fœtus.

Dans notre observation XIV l'accouchement donne naissance à un enfant Rh + puisque l'E.S.T. est nécessaire.

IV. — Epreuves complémentaires.

A côté de ces éléments de base du pronostic biologique, d'autres épreuves sont intéressantes à faire. Nous ne les avons personnellement pas faites mais elles peuvent s'inscrire dans les techniques d'un dépistage systématique.

1°) Index réticulocytaire maternel (MOULINIER) (39).

Il est basé sur une réticulocytose accrue dans le sang maternel par suite d'une augmentation de l'érythropoïétine fœtale qui traverse le placenta et stimule les centres érythropoïétiques maternels.

MOULINIER définit « l'index réticulocytaire maternel » comme étant le rapport entre le nombre de réticulocytes observé et le nombre de réticulocytes trouvé chez la femme enceinte normale entre le 6^e mois et le terme. Lorsque l'index est supérieur à 1,

l'atteinte hémolytique du fœtus est probable à condition d'éliminer toute cause hématologique maternelle pouvant provoquer une réticulocytose. Sur 168 grossesses, la prédiction fut exacte dans 90 % des cas.

2°) Le groupage de l'enfant sur liquide amniotique (17).

Les antigènes de groupe sanguin, en particulier ceux du système Rh, sont retrouvés dans le liquide amniotique, au niveau des cellules provenant de la desquamation fœtale.

Le prélèvement se fait par ponction transcutanée abdominale après localisation radiologique du placenta. La détermination des antigènes du système Rh est basée sur l'absorption d'anticorps connus (du type complet, dont le titre est compris entre 1/8 et 1/32) par les cellules d'origine fœtale du liquide amniotique. On peut ainsi établir le groupage A.B.O. du fœtus et le groupage Rh (parfois le seul antigène D, à cause de la faible quantité de cellules fœtales).

On ne doit faire la recherche que si l'on dispose d'une quantité suffisante (2 ml d'une suspension à 5.000 par mm^3 pour chaque anticorps) de cellules parfaitement libres et non visqueuses.

L'absence d'absorption donne la certitude que le fœtus est Rh — (on peut alors attendre l'accouchement spontané).

S'il y a absorption, le fœtus a les plus grandes chances d'être Rh + et on peut fixer son attitude thérapeutique en conséquence.

IV. — IDENTIFICATION DE L'ANTIGÈNE EN CAUSE (dans le système Rh)

Le dépistage une fois effectué, il importe de savoir quel est le facteur en cause (toujours en restant dans le système Rh), sachant que le facteur D est responsable, seul ou associé dans 97 % des cas (voir ci-joint les chiffres empruntés au Professeur CAZAL).

TABLEAU XIII - page 139
CAZAL « Les Groupes Sanguins » du système Rh) - 3^e édition (10).

Anti D	336 cas	
Anti D + C	47 cas	Anti D trouvé dans 390 cas, soit 97 % (336 fois pur, 54 fois associé).
Anti D + E	5 cas	
Anti D + C + E	1 cas	
Anti D + S	1 cas	Anti C trouvé dans 49 cas, soit 12 % (1 fois pur, 48 fois associé).
Anti C	1 cas	
Anti Cw	1 cas	
Anti c	3 cas	Anti E trouvé dans 11 cas, soit 4,2 % (2 fois pur, 9 fois associé).
Anti c + E	3 cas	
Anti E	2 cas	
Anti Kell	1 cas	Anti c trouvé dans 6 cas, soit 1,5 % (3 fois pur, 3 fois associé).
Total	401 cas	

Nous ne ferons pas état de notre expérience personnelle car nous n'avons pas recherché systématiquement l'antigène en cause, du moins dans les débuts de nos travaux.

Il est évident que cette recherche doit compléter obligatoirement tout dépistage.

Sa réalisation pratique obéit aux règles générales des techniques d'Immunô-hématologie.

Les recherches seront faites en privant les globule-tests alternativement de chaque facteur selon un schéma qui peut être le suivant :

Sérums	Cde	CDe	cdE	cDE	cde
1. Anti C	+	+	—	—	—
2. Anti c	—	—	+	+	+
3. Anti E	—	—	+	+	—
4. Anti e	+	+	—	—	+

Elles doivent être suivies par la recherche d'une association d'anticorps (assez souvent, anti E mélangé à anti c : testé sur glo-

bules CDe/CDE ; anti C mélangé à anti e : testé sur globules cDE/CDE.

De propos délibéré, nous laissons de côté, sur le plan technique le problème de l'incompatibilité A B O et celui de l'extension du dépistage aux femmes Rh +.

V. — ENQUÊTE AUPRÈS DES CENTRES DE TRANSFUSION

Certains de nos correspondants ont passé sous silence la question des technique de dépistage. D'autres ont signalé seulement les épreuves qu'ils pratiquent sans donner de détail technique.

Nous ne citerons seulement que ceux qui nous ont apporté quelques détails précis concernant la sérologie :

Albi :

soit sur globules du mari (si groupes compatibles),
soit sur globules O Rh1 Rh2 (dans le cas contraire),
réactions en tube en milieu albumineux et par réaction indirecte de Coombs.

Centre de Transfusion de l'Armée (Drs MAUPIN et REYNIER) :

Coombs
Hématies traitées (trypsine, puis papaïne)
Epreuves faites sur échantillonnages de globules (Panel)
de constitution antigénique connue (6 types d'hématies).

Chambéry (Dr NOEL) :

Recherche :

Coombs sur hématies (autant que possible données par le mari) - trypsinisées et non traitées

Titration : en saline, sérum albumine et en Coombs sur hématies traitées et non traitées.

Clermont-Ferrand (Dr DERYCKE) :

Milieu salin et albumineux

Coombs indirect

Hématies traitées par un enzyme protéolytique.

Lyon (Dr JOUVENCEAUX) :

Slide-test

Test avec G.R. trypsinisés en milieu salin

Coombs indirect

Rouen (Dr ROPARTZ) :

Globules O Rh 1 O Rh 2 sensibilisés par un enzyme protéolytique de l'I.P. :

1 goutte de suspension globulaire

2 gouttes de sérum

1 heure à 37°

Si le résultat est positif il est confirmé par un Coombs indirect et vérifié avec 2 témoins différents :

1 suspension globulaire O — (ccdee)

1 suspension globulaire O + (sans attention particulière pour le phénotype).

Saint-Etienne (Dr BRIZARD) :

3 techniques :

Slide-test

Tube test sur hématies O CcDE papaïnisées

Test de Coombs indirect.

Toulouse (Professeur Agrégé DUCOS) :

Il s'agit là d'une technique générale tendant à dépister toutes les iso-immunisations et non pas seulement les iso-immunisations anti-Rhésus.

1°) Sérum sur plaques en présence de :

1 hématie A1

1 hématie B

1 hématie O MP +

2 hématies Rh + papaïnisées
1 hématie Rh — papaïnisée

} renfermant à peu près tous
les antigènes pouvant immuniser.

2°) Sérum en tube au 1/10^e et au 1/100^e avec des hématies A1 et B.

Les sujets ayant agglutiné une hématie théoriquement compa-

tible en ABO sont repris en tube à $+ 4^{\circ}$ et à $+ 37^{\circ}$ par 3 méthodes :

- Albumine
- Albumine papaïne
- Coombs indirect.

Les sérums donnant une agglutination visible au $1/100^{\circ}$ soit avec des hématies AI, soit avec des hématies B sont titrés vis-à-vis de ces hématies en milieu albumineux avant et après chauffage de 20 mn à 70° , ce qui permet de dépister les hyper-immunisations ABO.

3°) Examens systématiques sur le sang du cordon :

- Groupage ABO et Rhésus
- Coombs
- Test de Diamond-Witebsky
- Taux de bilirubine si le contexte l'exige.

Versailles (Dr SAINT-PAUL) :

- Coombs indirect
- Globules papaïnisés

Recherches en eau physiologique à 18° et 4° sur un panel comportant tous les antigènes (sous groupes du Ph, Lewis, J.K...).

En **conclusion** le choix des méthodes est relativement réduit.

Tous les auteurs utilisent des tests éprouvés, en l'occurrence :

- Slide-test
- Tube-test, avec hématies sensibilisées ou non
- Coombs indirect

Le panel d'hématies est plus ou moins riche suivant les Centres et les hématies O + CcDE sont principalement utilisées.

VI. — DIRECTIVES GÉNÉRALES DE DÉPISTAGE SÉROLOGIQUE

On peut envisager le protocole suivant pour un dépistage Rh systématique sur une grande échelle, chez les femmes enceintes.

1°) Groupage A.B.O. et Rhésus :

groupe A.B.O. avec obligatoirement Beth-Vincent et Simonin

groupe Rh avec anti D, ce qui n'empêche pas l'utilisation précieuse à titre de recoupement, d'un sérum test anti C + D et voire aussi D + E mais avec seulement deux possibilités de réponse :

Rh + (présence de D)

Rh — (absence de D même s'il s'agit de D^u).

2°) Recherche des anticorps anti Rh avec une seule variété de globules Rh + soit C.D.E., soit CcDE obligatoirement avec au moins 2 méthodes dont l'une serait un test en milieu macro-moléculaire et l'autre un test de Coombs indirect.

Le test aux enzymes étant facultatif, sauf en cas de titrage.

3°) Les sérums positifs seraient réexaminés parallèlement avec des hématies Rh + et Rh —.

4°) Identification de l'antigène en cause.

La confirmation de l'iso-immunisation, les titrages et le pronostic biologique dans son ensemble de l'atteinte hémolytique devraient être obligatoirement confiés à un Laboratoire d'Hématologie spécialisé.

Cette proposition nous conduit naturellement au dernier chapitre de notre Etude qui est celui de l'organisation sur le plan administratif et social du dépistage prénatal systématique et le rôle que doivent y jouer les C.T.S.

Mais en début de chapitre nous soulèverons le problème de la nécessité de ce dépistage et celui de sa rentabilité.

CHAPITRE IV

ORGANISATION MÉDICO-SOCIALE DU DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE

Le principe du dépistage systématique de l'iso-immunisation anti-Rh chez la femme enceinte a été adopté par le Législateur et les premières bases de ce dépistage ont été jetées dans le décret n° 62.840 du 18 Juillet 1962, Article 7, et dans la circulaire ministérielle du 27 Août 1962, relative à la protection infantile.

Voici quelques extraits de ces 2 déclarations officielles :
Décret du 19 juillet 1962 (1) :

Article 7 :

« L'arrêté du Ministre de la Santé Publique et de la Population prévu à l'article L 159 du Code de la Santé Publique détermine les conditions dans lesquelles un quatrième examen médical doit avoir lieu au cours de la grossesse.

Il précise d'autre part la nature et les modalités des examens destinés à assurer **le dépistage** chez la femme enceinte de la tuberculose, de la syphilis, des **incompatibilités sanguines fœto-maternelles** et d'une façon générale de tout état susceptible de retentir sur la santé de la mère ou sur celle de l'enfant. »

Circulaire du 27 Août 1962 (2) :

« ...Au sujet de la recherche systématique des signes d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle, il faut souligner

(1) Décret n° 62.840 du 19 Juillet 1962 relatif à la Protection maternelle et infantile. Article 7. J.O. 24.7.1962.

(2) Circulaire du 27 Août 1962 relative à la Protection Infantile (non parue au J.O.).

le rôle que celle-ci doit jouer dans la prévention de la morti-natalité, de certains décès de nouveaux-nés et des graves infirmités, séquelles possibles de la maladie hémolytique.

Le dépistage systématique des iso-immunisations fœto-maternelles chez les femmes qui auront été reconnues Rh négatif doit en effet permettre de prendre les dispositions nécessaires pour la pratique de l'exsanguino-transfusion, intervention qui assure la prévention de certains des accidents pathologiques liés à l'iso-immunisation.

Un arrêté actuellement soumis à l'Académie Nationale de Médecine et qui se substituera à l'arrêté du 14 mai 1946, relatif aux examens médicaux pré et post-nataux doit déterminer notamment les conditions dans lesquelles s'effectuera le quatrième examen médical prénatal, la détermination du groupe sanguin et du facteur Rhésus ainsi que la recherche chez les femmes Rh négatif des signes d'iso-immunisation fœto-maternelle...

... quant à la détermination du groupe sanguin, du facteur Rhésus et des signes d'iso-immunisation fœto-maternelle, **elle devra être effectuée dans un Etablissement de Transfusion Sanguine ou un Laboratoire d'analyses médicales agréé à cet effet**, un arrêté actuellement en préparation déterminera les conditions auxquelles devront répondre les Laboratoires de cette catégorie pour être habilités à la pratique de ces examens... »

Nous envisagerons dans ce chapitre la réalisation pratique d'un tel dépistage sur le plan administratif et nous tenterons de jeter les bases d'une organisation idéale.

Mais d'abord nous mettrons au point à la lumière de notre expérience personnelle sa valeur médico-sociale et sa rentabilité.

A. — INTÉRÊT ET RENTABILITÉ DU DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE

I. — **Rentabilité quantitative** : les chiffres que nous avons évoqués dans le chapitre « statistique » soulignent une rentabilité quantitative faible et apparemment hors de rapport avec l'effort financier exigé : ainsi sur 5.597 femmes enceintes examinées nous

avons découvert 18 iso-immunisations et parmi celles-ci 10 auraient pu être suspectées par un interrogatoire précis des antécédents (observations II, III, V, VI, VII, VIII, X, XI, XII et XIV).

Mais du point de vue médical la sauvegarde d'un seul nouveau-né suffit pour que l'opération soit rentable.

II. — **Rentabilité qualitative** : la rentabilité qualitative paraît faible également. Les 18 femmes dont l'immunisation a été découverte au cours de notre expérience peuvent se classer en quatre catégories :

1°) Les femmes qui auraient pu être suspectées par un interrogatoire averti (observations II, III, V, VI, VII, VIII, X, XI, XII et XIV).

2°) Les femmes immunisées donnant naissance à un enfant Rhésus négatif (observations II et XVIII).

Mais ces femmes auraient pu mettre au monde au cours de grossesses futures des enfants gravement atteints, si leur immunisation n'avait pas été dévoilée par ce dépistage.

3°) Les femmes immunisées donnant naissance à un enfant Rhésus positif peu atteint (observations IX et XVII) ; la remarque précédente est valable pour ces femmes qui peuvent compter dans leur descendance future des enfants gravement atteints.

4°) Les femmes immunisées donnant naissance à un enfant bénéficiaire du dépistage (observations I, IV, XIII et XVI). Ces quatre enfants suffisent à eux seuls à justifier ce dépistage systématique.

III. — Certains auteurs ont paru craindre, chez la femme immunisée et avertie le déclenchement d'une appréhension pour ses grossesses futures, voire même d'une véritable psychose. Il ne nous semble pas que ce risque soit réel chez une femme au psychisme normal et bien instruite sur la question ; au contraire, il nous paraît utile de mettre dès le début le couple incompatible en présence du danger.

IV. — D'autres auteurs soulèvent l'objection que ce dépistage peut enfreindre la règle du secret médical en mettant en évidence de fausses paternités (observation XVIII) ; il semble dans ce cas qu'un peu de tact suffise à écarter les situations délicates.

Les arguments que nous venons d'évoquer ne modifient pas notre opinion qui est fermement établie en faveur du dépistage systématique ; en effet nous reconnaissons l'authenticité des acci-

dents graves d'emblée (observations I, IV, XIII, XV, XVI) et des accidents survenant lors de la première grossesse, et imputables soit à une injection de sang antérieure, soit à une fausse-couche cachée, soit à une immunisation précoce.

B. — RÉALISATION PRATIQUE

A) Point de vue administratif.

La réglementation administrative soulève de nombreux problèmes et nous nous référerons ici à l'avis de ceux qui ont déjà pratiqué ce dépistage et qui ont bien voulu nous faire part de leurs suggestions.

1°) **A Chalon-sur-Saône** nous avons d'ailleurs résolu le problème de la façon suivante :

Nous recevons au Centre de Transfusion les sangs des femmes enceintes des Maternités et des Consultations P.M.I. d'Autun et de Chalon ainsi que les sérums des gestantes Rh négatif de la maternité et des Consultations P.M.I. de Mâcon (le groupage A.B.O. et Rh étant effectué au Poste de Transfusion Sanguine de Mâcon). Chaque échantillon de sang est accompagné d'une fiche de renseignements, indiquant le numéro et l'âge de la grossesse

CENTRE DEPARTEMENTAL DE TRANSFUSION SANGUINE de CHALON-SUR-SAONE	TEST RH PRÉNATAL
	Réf. :
	Date :
NOM.....Prénom.....	
GROUPE SANGUIN	TYPE RHÉSUS
Recherche des agglutinines irrégulières	Signature,
(Vignette destinée à être collée sur feuille observation)	

l'un, destiné à l'intéressée, se présente sous forme de carte de groupage sanguin, avec l'indication, s'il y a lieu, de la recherche des agglutinines anti Rh,

DÉPARTEMENT DE SAONE-ET-LOIRE	
Protection Maternelle et Infantile	
TEST RH PRÉNATAL	
et	
Groupe Sanguin	
Délivré par le Laboratoire d'Hématologie du Centre Départemental de Transfusion Sanguine de CHALON-s-SAONE.	
(agrément ministériel n° 3412)	
NOM :	
PRÉNOM :	
NOM DE JEUNE FILLE :	
Date de NAISSANCE :	
ADRESSE :	
Signature de la Titulaire :	

CENTRE DÉPARTEMENTAL DE TRANSFUSION SANGUINE ET DE RECHERCHES HÉMATOLOGIQUES		RECHERCHE DES AGGLUTININES IRRÉGULIÈRES	
Centre Hospitalier de CHALON-s.-SAONE			
Tél. 19.07			
Recherche effectuée le :			
N° de référence :			
Groupe sanguin : B			
Facteur rhésus : NÉGATIF			
SOUS-GROUPES RHÉSUS :			
Testé avec sérum anti-D			
Testé avec sérum anti-C			
Testé avec sérum anti-E			
Le Chef de Laboratoire :			

l'autre, destiné au médecin, consiste en une vignette détachée d'un carnet à souches, sur laquelle sont reproduits les résultats des examens. La vignette est gommée pour être collée sur l'observation.

Du point de vue financier, 2 cas doivent être considérés :
en ce qui concerne les femmes hospitalisées, les examens sont facturés à la Maternité,
en ce qui concerne les Consultations prénatales, une convention a été passée avec les services départementaux de la P.M.I. qui prennent en charge les examens nécessités par ce dépistage de l'iso-immunisation.

Nous facturons les examens de la façon suivante :
groupage A.B.O., Rh et sous-groupes (en cas de d)
= B 30,
recherche des anticorps anti Rh = B 50.

Le B étant facturé à 50 % de sa valeur officielle pour les Maternités ainsi que pour la P.M.I.

Un cas particulier concernant Mâcon doit être envisagé. Il existe à la Maternité de cette ville un Service plein temps organisant des Consultations prénatales ne relevant pas de la P.M.I. et où les recherches sont faites systématiquement.

Dans ce cas, les examens sont faits à titre payant (sur la base du B à son taux officiel) et remboursés par la Caisse locale de S.S. (depuis Juillet 1962).

2°) A Bordeaux (Dr MOULINIER).

Depuis 1952 le dépistage s'effectue avec accord de la Sécurité Sociale et des Laboratoires.

La Sécurité Sociale s'est engagée à rembourser intégralement aux intéressés les frais engagés (suppression du ticket modérateur) et les Laboratoires de leur côté se sont engagés à tarifier les actes biologiques sur la base du tarif de responsabilité des Caisses de Sécurité Sociale, selon la cotation suivante :

groupe A.B.O. type Rh (D) = B 30
recherche des anticorps = B 30.

3°) A Saint-Etienne (Dr BRIZARD).

Une convention a été passée entre le Centre de Transfusion Sanguine et la Caisse Primaire de Sécurité Sociale, fixant un tarif

forfaitaire pour la recherche de dépistage chez les femmes assurées sociales.

4°) **A Toulouse** (Prof. J. DUCOS).

Le dépistage systématique est fait gratuitement pour les sujets dont on détermine simultanément le groupe sanguin ; il est facturé B 30 si le groupe a été déterminé antérieurement ou ailleurs ; dans le cas où la présence d'anticorps irréguliers nécessiterait d'autres examens, un B 30 supplémentaire est facturé.

Dans le cas où les malades suivent une consultation hospitalière le B est facturé directement par système de tiers payant avec les Caisses, à 80 % de sa valeur.

Dans le cas où il s'agit de malades de clientèle privée, le B est facturé à son taux officiel.

5°) **A Montpellier** (Prof. CAZAL).

Les carnets de Maternité remis par la Sécurité Sociale comportent un feuillet Rh.

6°) **A Lyon** (Prof. REVOL).

Dans les Hospices Civils de Lyon : forfait pour groupage et recherche éventuelle d'anticorps.

Dans les consultations prénatales, Hospices ou non, de la P.M.I. : même processus.

Dans les Hôpitaux publics le B est compté aux 54 % de sa valeur.

Pour les Laboratoires privés le B est compté aux 2/3 de sa valeur.

En clientèle libre le B est compté à son taux officiel.

Pour ces 3 derniers cas le groupage est compté B 30 et la recherche d'anticorps B 60 (3 méthodes).

7°) **A Chambéry** (Dr NOEL).

La facturation est au tarif de ville du B minoré de 30 % :

recherche : B 30

titrage : B 30.

B) Organisation idéale du dépistage.

Cette organisation est encore à créer ; en effet les tentatives faites jusqu'alors sont des essais locaux, isolés et limités quantitativement.

Cependant une étude a été faite à ce sujet par le Professeur CAZAL, directeur du Centre Régional de Transfusion Sanguine de Montpellier, sous le titre « Programme Rh » (10), nous citerons ce programme puis les avis recueillis au cours de notre enquête et enfin nous donnerons notre point de vue.

1°) Le Programme du Professeur CAZAL.

Le Professeur CAZAL pense que les Centres de Transfusion Sanguine ne suffiront pas à réaliser le travail demandé, et il demande la participation à l'effort collectif de tous les Laboratoires biologiques, publics ou privés. Son programme définit la place de ces Laboratoires biologiques et celle des Centres de Transfusion dans les différentes phases du dépistage systématique.

Les Centres de dépistage sont représentés par tous les Laboratoires biologiques, tous les Centres de Transfusion et les banques de sang. Leur rôle consiste :

- à effectuer le groupage Rh standard chez les Donneurs, receveurs et femmes enceintes ;
- à effectuer une recherche rapide des anticorps ;
- et à pratiquer un test de Coombs direct chez les nouveau-nés de femmes Rhésus négatif.

Les Centres d'Etude : sont représentés par les Centres Régionaux de Transfusion Sanguine et les Laboratoires spécialisés. Leur rôle consiste :

- à étudier les cas dépistés par les précédents Centres ;
- à effectuer les sous-groupes Rh ;
- à caractériser et titrer les anticorps ;
- à traiter les cas dépistés ;
- à réaliser l'éducation théorique et pratique.

2°) L'enquête auprès des Centres de Transfusion :

Au cours de notre enquête (45 réponses) nous avons demandé aux Centres de Transfusion de nous préciser le rôle qu'ils entendaient devoir jouer dans ce dépistage systématique. Les réponses que nous avons obtenues peuvent se classer en 5 catégories :

a) De nombreux Centres (16 réponses) estiment souhaitable que tous les examens du dépistage soient exclusivement réservés à leur Laboratoire, et les arguments le plus souvent évoqués sont les suivants :

Les Centres de Transfusion sont les mieux armés dans ce domaine du point de vue technique ; ils disposent seuls d'un panel d'hématies à antigènes connus et ont l'habitude des techniques délicates d'immuno-hématologie.

Cette exclusivité permet la constitution de fichiers d'iso-immunisation et donne la possibilité de suivre ces iso-immunisations pendant la grossesse.

D'autre part, de nombreux Centres sont des échelons de traitement et il y aurait intérêt à grouper dépistage et traitement dans un même organisme.

Les C.T.S. sont les seuls à pouvoir pratiquer des prix assez bas, du moins au début du système ; la récolte des sérums-tests est un avantage de ces dépistages par les Centres.

Cette exclusivité permet une simplification et une restriction des erreurs de secrétariat.

b) D'autres Centres (3 réponses) moins exclusifs, confieraient volontiers une partie des examens à des Laboratoires agréés à cet effet et dont le chef de laboratoire possèderait au moins le Certificat d'Hématologie.

c) Un contingent important de Centres (9 réponses) estime qu'idéalement tous les examens de dépistage devraient être confiés aux Centres de Transfusion ; mais à leur avis la capacité de ces Centres pourrait être dépassée tant en personnel qu'en locaux : ils envisagent donc de confier le groupe sanguin et la détermination du facteur Rhésus à des Laboratoires offrant les garanties nécessaires, mais ils réservent exclusivement aux Centres de Transfusion les autres recherches.

d) L'impossibilité légale d'un monopole accordé aux Centres de Transfusion a été également évoquée dans notre enquête (3 Centres).

e) Enfin, 8 Centres ne nous ont pas confié leur opinion à ce sujet et 6 estiment que n'importe quel Laboratoire peut effectuer chaque examen de dépistage et n'accordent aucune exclusivité dans ce domaine aux Centres de Transfusion.

3°) Le point de vue du Centre Départemental :

Le fait paraît être acquis de la recherche des Incompatibilités foeto-maternelles par des Laboratoires spécialisés : le texte ministériel ne laisse pas de doute à ce sujet.

La réalisation pratique qui n'est pas encore codifiée, se heurte à des difficultés multiples.

Certaines viennent des Laboratoires agréés de Biologie qui ne voient pas sans appréhension s'instaurer une sorte de monopole au profit des Centres de Transfusion Sanguine.

D'autres viennent des C.T.S. eux-mêmes qui craignent que leur capacité soit dépassée par l'abondance de ces recherches systématiques.

A notre point de vue l'intérêt de confier le dépistage aux C.T.S. est évident :

Spécialisation reconnue et vocation des C.T.S. à l'Immuno-hématologie, discipline qu'ils ont largement contribué à créer et développer.

Personnel compétent et entraîné ; équipement adéquat.

Possibilité de se procurer des globules-tests de constitutions antigéniques les plus diverses et facilité de les renouveler aussi souvent qu'il est nécessaire. Le « réactif » en Immuno-hématologie n'est pas en effet un produit chimique ou biologique quelconque, mais un produit d'origine humaine que seuls les C.T.S. sont à même de récolter.

Intérêt primordial de constituer des fichiers d'Immunisation permettant de suivre les femmes enceintes au cours d'une même grossesse et des grossesses successives. En effet, la dispersion des résultats d'examen effectués dans des Laboratoires différents est un inconvénient majeur dans un domaine où chaque résultat doit être apprécié en fonction du précédent, où chaque nouveau titrage nécessite la reprise — par des méthodes identiques — de l'échantillon de sérum précédent.

La centralisation permet d'autre part, de réduire les risques d'erreurs d'administration et de secrétariat.

Intérêt pour de nombreux C.T.S. qui se chargent de l'E.S.T., d'être à la fois échelon de dépistage et échelon de traitement.

Sur le plan financier, des examens effectués en série pourraient l'être à un tarif réduit.

Nous pensons avec le Professeur CAZAL et plusieurs de nos Correspondants au cours de l'Enquête, que deux échelons doivent être distingués :

1°) un échelon primaire, celui du groupage A.B.O. et de la détermination du facteur Rh standard.

Il paraît souhaitable d'en confier l'exécution par priorité aux organismes de Transfusion Sanguine, mais il est difficile de leur en confier l'exclusivité. Il paraîtrait anormal que les Laboratoires agréés soient habilités à déterminer un Groupe sanguin dans tous les cas, sauf celui d'un examen prénatal.

2°) un échelon secondaire : recherche des Agglutinines irrégulières chez toute femme enceinte classée Rh négatif.

Nous pensons que dans tous les cas un sérum de femme enceinte Rh négatif doit être confié à un « Laboratoire agréé à cet effet », selon les termes de la Circulaire ministérielle.

Les critères de cet agrément sont à fixer. A l'échelon de la Région et des villes universitaires il doit être facile d'agréer plusieurs Laboratoires (Laboratoire des Services hospitaliers d'hématologie, I. Pasteur, C.T.S., etc...).

A l'échelon du Département, les Organismes de Transfusion Sanguine paraissent pratiquement les seuls à pouvoir être chargés de ces examens.

Notre avis diffère quelque peu de celui du Professeur CAZAL sur 2 points :

1°) Nous ne pensons pas que les recherches sérologiques puissent être commencées à l'échelon primaire dans des Laboratoires non spécialisés. Il en résulterait des risques d'erreurs techniques et administratives, des conflits d'attribution (où commence et où finit la recherche même « rapide » d'anticorps?) et cette façon de procéder constituerait un facteur de dispersion.

2°) Nous croyons par contre que toutes les recherches sérologiques peuvent se pratiquer au Centre Départemental et ne doivent pas être réservées aux Centres Régionaux. Ces recherches nous paraissent, au contraire, représenter le type même d'activité de Laboratoire pour un Centre Départemental qui, avec une pratique systématique, acquerra une expérience très poussée dans ce domaine. Le Centre Régional restera un Organisme de référence et de contrôle avec lequel le Centre Départemental devra rester en contact étroit, ne lui réservant que les cas particulièrement difficiles ou litigieux ou nécessitant une étude scientifique spéciale.

A ceux qui pensent que la capacité des C.T.S. serait dépassée,

nous pouvons apporter quelques données propres à notre Département. Elles peuvent être utiles aussi aux Administrateurs qui désireraient chiffrer le coût de l'opération.

En Saône-et-Loire (530.169 habitants), 9.229 naissances ont été enregistrées en 1962. On peut arrondir à 9.500 le nombre de femmes enceintes à surveiller en une année, si l'on tient compte des grossesses qui n'arrivent pas à terme et des gestantes suivies en Consultation mais allant accoucher hors du Département.

L'échelon primaire comporte donc au départ 9.500 groupes A.B.O. et Rh. Ce chiffre qui peut augmenter en valeur absolue par suite de la poussée démographique doit diminuer en valeur relative, cet examen n'étant plus refait au cours de grossesses successives et une proportion de plus en plus grande de sujets possédant une carte de groupe sanguin, le plus souvent établie à l'occasion du Don du Sang.

L'échelon secondaire comportera l'étude sérologique de 20 % environ des femmes enceintes, soit : 1.900.

Le Centre Départemental (Chalon) avec ses deux filiales de Mâcon (un Poste de Transfusion Sanguine en fonctionnement) et de Montceau-les-Mines (un Poste de Transfusion Sanguine en voie de création) arriverait facilement à absorber non seulement les examens du secteur secondaire, mais aussi ceux du secteur primaire.

La centralisation des recherches sérologiques nous paraît nécessaire pour une plus grande efficacité du dépistage et du but qu'il se propose : la protection infantile.

Les Accoucheurs sont en effet formels sur ce point : le dépistage Rh ne doit être pratiqué que dans les conditions optima. Il est inutile et même dangereux s'il n'offre pas toutes les garanties nécessaires.

Il ne peut être assimilé au dépistage sérologique de la syphilis par exemple. Il nécessite des examens répétés, reproduits au cours de la grossesse dans des conditions toujours les mêmes.

Ses résultats conditionnent directement l'action de l'Accoucheur. Bref, il s'agit non pas d'une exploration isolée mais d'un véritable travail d'équipe.

Dans l'organisation idéale telle que nous la voyons, les Techniciens des C.T.S. doivent s'intégrer, avec les accoucheurs et les pédiatres, dans l'équipe qui, par une action concertée, doit réaliser une Prophylaxie rationnelle et efficace de la maladie hémolytique périnatale.

CONCLUSIONS

Nous rapportons une expérience de dépistage systématique de l'Iso-immunisation anti-Rh chez les femmes enceintes, effectuée au Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Chalon-sur-Saône.

Ces recherches s'étendent de Mai 1959 à Octobre 1963 et portent sur 5.597 gestantes examinées dans les consultations prénatales de la P.M.I. Sur ce total, nous avons dépisté 18 cas dont nous relatons les observations.

Notre expérience a été complétée :

1°) par une Etude statistique pratiquée au C.T.S. régional de Lyon,

2°) par une Enquête auprès des C.T.S. français.

I. — L'étude statistique que nous avons faite à partir de critères précis : (examens rigoureusement systématiques dans des consultations prénatales ; exigence pour la population de femmes enceintes testées d'une proportion normale de Rhésus négatif), nous amène à établir une proportion d'iso-immunisation de :

1,94 % des femmes Rh négatif,

0,321 % des femmes enceintes.

L'étude statistique faite au C.T.S. de Lyon, dans les mêmes conditions, avec les mêmes critères, mais uniquement à partir de dossiers de femmes Rh négatif, nous donne pratiquement les mêmes chiffres :

1,92 % des femmes Rh négatif,

0,327 % de l'ensemble des femmes enceintes,

ce dernier chiffre obtenu par extrapolation à partir d'une proportion de Rh négatif fixée d'après la détermination de 95.000 groupes sanguins effectués dans les Hôpitaux lyonnais.

II. — Notre étude sérologique envisage successivement : le rythme des recherches, les techniques, le pronostic biologique de l'accouchement, et l'identification de l'antigène en cause.

Les recherches devront être effectuées dès la première grossesse, au 3^e mois, renouvelées aux 6^e et 8^e mois et complétées par un test de Coombs direct, à la naissance, sur le sang du cordon.

Diverses techniques sont discutées et nous aboutissons à un protocole général de dépistage consistant, après la détermination du groupe standard et du facteur D, à effectuer la recherche des anticorps avec des globules Rh + possédant les antigènes CcDE.

Deux méthodes au moins sont nécessaires dont l'une serait un test en milieu macromoléculaire et l'autre un test de Coombs indirect. Le test aux enzymes étant facultatif, sauf en cas de titrage.

L'antigène en cause serait déterminé selon les règles habituelles en Immuno-hématologie, en sachant que le facteur D est responsable seul ou associé dans 97 % des cas.

Le pronostic biologique se fait d'une part d'après le phénotype du père, d'autre part, sur l'évolution au cours de la grossesse du taux de l'anticorps. Il essaie de déterminer le Rhésus de l'enfant, la gravité de l'atteinte fœtale et dicte en partie à l'accoucheur la conduite à tenir.

III. — L'organisation Médico-Sociale du dépistage systématique pose de multiples problèmes. Le Législateur en a adopté le principe

(Décret n° 62.840 du 18 Juillet 1962, article 7, complété par la

Circulaire Ministérielle du 27 Août 1962, relative à la Protection Infantile).

Les projets déjà publiés et les suggestions qu'ont bien voulu nous faire les Médecins des C.T.S. au cours de notre enquête, nous ont amenés à proposer une organisation-type :

la détermination du groupe standard et du facteur Rhésus pourrait être réalisée par tous les Laboratoires agréés, sans distinction, mais les recherches des agglutinines dans le sérum des femmes Rhésus négatif devraient être strictement réservées à des Laboratoires ayant une qualification spéciale, dont les critères sont à fixer.

Parmi ceux-ci les C.T.S., qu'ils soient Régionaux ou Départementaux nous paraissent occuper une place éminente.

Nous apportons les arguments qui militent en faveur de cette solution :

spécialisation des C.T.S. en Immuno-hématologie, possibilité pour eux, de se procurer et de renouveler les panels d'héma-

ties nécessaires, intérêt de constituer des fichiers d'immunisation et effort pour centraliser les recherches, nécessité d'un travail d'équipe en liaison avec les accoucheurs et les pédiatres.

Les accidents d'incompatibilité Rh peuvent disparaître de la Pathologie néonatale par l'application du dépistage systématique. Mais, pour être efficace ce dépistage implique une étroite collaboration entre les hématologistes, les obstétriciens et les pédiatres afin d'ajuster la thérapeutique aux résultats du Laboratoire.

Vu et Permis d'imprimer.

LYON, le 10 Décembre 1963

Vu et approuvé :

Le Doyen,
J.F. CIER

Le Président de la Thèse,
P. CROIZAT.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

Cette bibliographie est limitée aux ouvrages se rapportant au dépistage systématique.

1. ANDRE (A.). — Résultats du dépistage systématique de l'immunisation foeto-maternelle vis-à-vis du facteur Rh. Travaux du II^e Congrès National de Transfusion Sanguine, Bordeaux, 597-599, Avril 1956.
2. ANDRE (A.). — Examen prénatal et immunisation foeta-maternelle. Résultats obtenus sur vingt mille observations. Travail du Laboratoire de Transfusions et Groupes Sanguins (non publié).
3. BANSILLON (E.), NOTTER (A.), JOUVENCEAUX (A.) et BERTRAND (S.). — Ictère du nouveau-né chez un premier né. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 5, 181, 1953.
4. BANSILLON (E.). — Les groupes sanguins de la mère et du nouveau-né et l'agglutination réciproque de leurs globules rouges. Thèse, Lyon, 1962.
5. BERGER (C.). — Six années de dépistage et de traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né. Thèse Médecine, Lyon, 1962.
6. BESSIS (M.). — La maladie hémolytique du nouveau-né. Masson Ed., Paris, 1947.

7. BOREAU (Th.). — Dépistage de la maladie hémolytique du nouveau-né, conduite à ternir devant ces cas. Sem. Hôp. de Paris, 71, 2908-2913, Sept. 1949.
8. BROCHIER (A.), REVOL (L.), GRENOT (P.) et VIALLET (H.). — La maladie hémolytique du nouveau-né ; données nouvelles apportées par la découverte du facteur Rh. Réunion Lyonnaise de Pédiatrie, 9 Novembre 1947.
9. BUHOT (S.) et DAVID (G.). — Revue de quelques acquisitions récentes sur le facteur Rh et la maladie hémolytique du nouveau-né. Sem. Hôp. Paris, 25 : 71, 2920-2922, 1949.
10. CAZAL (P.) et ELLIOT (J.). — Les groupes sanguins du système Rh —. Exp. Scien. Fr., Paris, 1962. 3^e édition.
11. CAZAL (P.). — Comment conduire la recherche pratique sur les groupes sanguins du système Rhésus et sur l'immunisation. Actualités Hématologiques, 2^e série, 119-135, 1953.
12. CAZAL (P.), MATHIEU (M.) et PALEIRAC (G.). — Le dépistage des iso-immunisations au Centre de Transfusion Sanguine de Montpellier pendant 6 ans. Travaux du II^e Congrès National de Transfusion Sanguine, 594-596, Bordeaux, Avril 1956.
13. CAZAL (P.) et GRAAFLAND (R.). — Organisation d'un Service Régional de dépistage des iso-immunisations maternelles. La Presse Médicale, 58 : 31, 561-564, 17 mai 1950.
14. CHRISTIAENS (L.), GOUDEMAND (M.) et SAMAILLE (J.). — Ictère grave des premiers nés par iso-immunisation maternelle au facteur Rhésus. Sem. Hôp. Paris, 26, 58, 2808-2809, 1950.

15. CHRISTIAENS (L.), GOUDEMAND (M.) et SAMAILLE (J.). — Sur le dépistage systématique de l'iso-immunisation aux antigènes Rhésus. *Acta chirurgica Belgica*, 1954, 46, 53, suppl 59-67.
16. DEVERLY (M.). — A propos de cinquante cas de maladie hémolytique du nouveau-né. *Transfusion I* : 2, 133-138, Sept. 1958.
17. DUCOS (J.). — Techniques de groupage du fœtus in utéro. *Rev. Franç. Etudes cliniques et biologiques*, III, 1109-1110.
18. DUCOS (J.). — Frais occasionnés par le dépistage de l'iso-immunisation fœto-maternelle. II^e Congrès National de Transfusion Sanguine, Bordeaux, 1956.
19. DUCOS (J.) et RUFFIE (J.). — Résultats de onze années de dépistage systématique des anticorps irréguliers. III^e Congrès National de Transfusion Sanguine, Lyon, 1960.
20. FLECK (J.M.). — Le devenir des enfants exsanguino-transfusés pour incompatibilité fœto-maternelle. Thèse médecine Nancy, Avril 1959.
21. GABRIEL (H.). — La maladie hémolytique périnatale. Thèse, Lyon, 1954.
22. GOUDEMAND (M.). — Aspects actuels du Traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né. *Lille Médical* 3^e série, IV, 907-915, 1961, numéro spécial.
23. GOUDEMAND (M.), CAUDRELIER (J.R.) et SAMAILLE (J.). — L'exsanguino-transfusion dans le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né. *Clermont Médical* 1958, numéro spécial, la *Transfusion Sanguine* 31-50.

24. GUILHEM (P.), PONTONNIER (A.), DUCOS (J.), ESPAGNO (G.), GRYNFOGEL (M.) et MARTY (Y.). — Notre expérience concernant la détermination des groupes sanguins du fœtus in utéro. IV^e Congrès international de Transfusion Sanguine, Toulouse, Juin 1962.

25. GUILHEM (P.), PONTONNIER (A.), DUCOS (J.), ESPAGNO (G.) et BIERME (R.). Comment prévoir et traiter les accidents hémolytiques du nouveau-né dus à un conflit immunologique fœto-maternel. Toulouse médical II, 717-734, Décembre 1961.

26. HOET (J.). — Symposium sur le facteur Rhésus. Conclusions. Soc. Roy. Belge de Gyn. et Obst. 1^{er} Décembre 1951 et Bul. Soc. Gyn. Obst., 4 : I, 34-41, 1951.

27. HUBINONT (P.O.), BOUTE (M.), WILKIN (P.) et BLACKMAN (J.H.). — Dépistage de l'iso-immunisation maternelle et étude de la maladie hémolytique du nouveau-né à l'Hôpital St-Pierre (Dr Snoeck) de 1947 à 1951. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr., 4 : I, 27-29, 1952.

28. JANSSENS (J.), le facteur Rhésus (D. à la maternité universitaire de Louvain. — Résultats du dépistage prénatal et Technique du traitement par exsanguino-transfusion. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 4 : I, 13-19, 1952.

29. JOUVENCEAUX (A.) et MICHAUD (D.). — Problèmes posés par l'incompatibilité Rh fœto-maternelle. Masson et Cie, Paris, 1961.

30. JOUVENCEAUX (A.) et REVOL (L.). — A propos du traitement et de la surveillance de la maladie hémolytique du nouveau-né. Micro et macro-méthode de dosage de la bilirubine. Presse Méd., 65, 64, 1440, 1957.

31. KING (E.L.) et KING (J.A.). — Expérience with the Rh factor in 1000 consécutive obstétrical patients. *Am. J. Obst. Gyn.*, 62 : 4, 758-763, 1951.
32. LABOUR (D.). — Thèse Clermont-Ferrand, 1961.
33. LEGROS (J.). — La maladie hémolytique du nouveau-né. A propos de 20 cas personnels. *Sem. Hôp. Paris*, 29, 36, 1755-1796, 1953.
34. LOGHEIM (J.J. Van), STEHOUWER (A.) et PAULUSSEN (A.M.). — Principe de l'organisation du dépistage de l'iso-immunisation maternelle. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Lang. Franç.*, 4 : 1, 1-9, 1952.
35. LYONNET (), JOUVENCEAUX (A.) et GAUCHERAND. — Intérêt du dépistage systématique pour prévenir la maladie hémolytique du nouveau-né. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obs. Lang. Fr.*, 1963.
36. MAYER (M.), DUCAS (P.) et SRIBER (A.). — Traitement des accidents provoqués chez le nouveau-né par iso-immunisation Rh. Statistiques de la maternité de l'Hôpital St-Antoine. *Sem. Hôp. Paris*, 1958.
37. MAYER (M.), GUERITAT (P.), DUCAS et LEWI (S.). — L'examen du liquide amniotique, élément essentiel du pronostic anténatal de l'érythroblastose fœtale. *Presse Médicale* 69, 54, 2493-2495, 1961.
38. MICHON (P.), REMIGNY (E.), KLUNG (Cl) et FLECK (J.M.). — Le devenir des enfants exsanguino-transfusés pour incompatibilité fœto-maternelle. *Transfusion III*, 4, 327-350, 1960.

39. MOULINIER (J.). — La prédiction de la maladie hémolytique périnatale. *Rev. d'Hématologie*, 15, 275-281, 1960.

40. MOUREAU (P.), GOSSELIN (O.) et LEGROS (J.). — L'organisation de la lutte contre la maladie hémolytique du nouveau-né à la maternité universitaire de Liège. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, 4 : 1, 29-32, 1952.

41. OTTO-SERVAIS (M.) et ANDRE (A.). — Test enzymatique et dépistage de l'immunisation foeto-maternelle. *Rev. Med. de Liège* XV, 488-490, 1960.

42. RIVIERE (M.), MOULINIER (J.) et DESCAMPS (G.). — Deux cas de dépistage systématique des iso-immunisations maternelles dans le service de clinique obstétricale. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, 4 : 4, 701-703, 1952.

43. ROM (F. de). — Organisation pratique de dépistage de l'iso-immunisation dans une consultation prénatale. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Lang. Fr.*, 4 : 1, 32-34, 1952.

44. RUYER (J.). — Les incompatibilités foeto-maternelles par facteur Rhésus. Résumé de trois ans d'observations nancéiennes. Thèse Nancy, 1952.

45. SIMON (E.), HABOUZIT (A.) et JACQUEMET (L.-R.). — Contribution à l'étude de l'immunisation foeto-maternelle, son dépistage au Centre de Transfusion Sanguine et de réanimation de la région de Clermont-Ferrand au cours des cinq dernières années. *Sem. Hôp. Paris* II, 851-857, Mars 1959.

46. TASSOVATZ (S.) et DUNIC (B.). — Le facteur Rh et l'immunisation anti Rh chez les accouchées. V^e Congrès National de Transfusion Sanguine.

47. TZANK (A.) et BESSIS (M.). — La maladie hémolytique du nouveau-né. Résultats de trois années de dépistage et de traitement, Sem. Hôp., Paris, 71, 2897-2900, Septembre 1949.
48. Colloque sous la présidence du Docteur L. SERVANTIE : le rôle des centres de Transfusion dans le dépistage des iso-immunisations maternelles. Travaux du II^e Congrès national de Transfusion sanguine, 372-382, Bordeaux, Avril 1956.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	15
HISTORIQUE	17
CHAPITRE PREMIER. — Observations	19
Tableau récapitulatif des observations	31
CHAPITRE II. — Etude statistique	33
La statistique de notre expérience	33
Tableau récapitulatif de cette expérience	35
La statistique de la littérature. Tableau	36
La statistique des Centres de Transfusion. Tableau	37
CHAPITRE III. — Etude sérologique	39
Rythme des recherches	39
Techniques de recherche	40
Pronostic biologique chez les femmes iso-immunisées	42
Identification de l'antigène en cause	47
Enquête auprès des Centres de T.S.	49
Directives générales du dépistage sérologique	51
CHAPITRE IV. — Organisation médico-sociale du dépistage systématique	53
Les textes officiels	53
L'intérêt et la rentabilité du dépistage systématique	54
La réalisation pratique	56
Les questions administratives	56
L'organisation idéale du dépistage	59
CONCLUSIONS	67
BIBLIOGRAPHIE	71
